DONEPEZİL ANALOGU İÇEREN YENİ İNDAN-1-ON TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ ve KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. Begüm Nurpelin SAĞLIK

Yüksek lisans Tezi

DONEPEZİL ANALOGU İÇEREN YENİ İNDAN-1-ON TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ ve KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ecz. Begüm Nurpelin SAĞLIK

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Eskişehir, Ocak 2016

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY

Jüri ve Enstitü Onayı

Begüm Nurpelin SAĞLIK'ın "Donepezil Analogu İçeren Yeni İndan-1-on Türevlerinin Sentezleri ve Kolinesteraz Enzimleri Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması" başlıklı, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans Tezi, 11.01.2016 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	**İmza**
Üye (Tez Danışmanı)	Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Ayla BALKAN Hacettepe Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 22.12.2015 **tarih ve** 33 **sayılı kararıyla onaylanmıştır.**

Prof. Dr. Dilek AK
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında BasılanBildiriler

1) Sağlık, B.N., Demir-Özkay, Ü., Synthesis of some novel dithiocarbamate derivatives inhibitors, Fourth International Meeting On Pharmacy & Pharmaceutical Sciences (IMPPS-4), Marmara University Faculty of Pharmacy, İstanbul-Turkey, September 18-21 (2014).

2) Sağlık, B.N., Özkay, Y., Demir-Özkay, Ü., Synthesis of some 6-nitro benzothiazole derivatives and investigation of their inhibitory activity on MAO enzymes, Fourth International Meeting On Pharmacy & Pharmaceutical Sciences (IMPPS-4), Marmara University Faculty of Pharmacy, İstanbul-Turkey, September 18-21 (2014).

3) Sağlık, B.N., Cantürk, Z., Demir-Özkay, Ü., Synthesis, anticandidal and anticholinesterase activity of some benzothiazole derivatives, 3th nternational Conference On Antimicrobial Research (ICAR 2014), Madrid-Spain, October 1-3 (2014).

4) Sağlık, B.N., Yurttaş, L., Cantürk, Z., Demir-Özkay, Ü., Synthesis and biological activity observation of some new thiazole derivatives, 3th International Conference On Antimicrobial Research (ICAR 2014), Madrid-Spain, October 1-3 (2014).

5) Sağlık, B.N., Acar, U., Özkay, Y., Synthesis and cholinesterase inhibitory potentiol of new 1-[4-(4-substitutedpiperazine-1-yl)phenyl]-3-phenylprop-2-en-1-one derivatives, 11th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-11), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, June 09-12 (2015).

6) Levent, S., Sağlık, B.N., Acar, U., Özkay, Y., Synthesis and anticholinesterase activity of novel imidazole derivatives, 11th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-11), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, June 09-12 (2015).

7) Acar, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Design, synthesis and biological evaluation of some piperazinedithiocarbamate derivatives as cholinesterase inhibitors, 11th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-11), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, June 09-12 (2015).

8) Sağlık, B.N., Göger, G., Özkay, Y., Demirci, F., Synthesis of some novel benzimidazole derivatives and their antimicrobial activity evaluation against drug resistant strains, Frontiers In Medicinal Chemistry (FMC 2015), Antwerp-Belgium, September 14-16 (2015).

9) Özkay, Y., Sağlık, B.N., Öztürk, G., A new series of benzothiazole-piperazines as anticholinesterase compounds, Frontiers In Medicinal Chemistry (FMC 2015), Antwerp-Belgium, September 14-16 (2015).

10) Acar, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Synthesis of some novel benzazole derivatives as cox inhibitors, Frontiers In Medicinal Chemistry (FMC 2015), Antwerp-Belgium, September 14-16 (2015).

11) Levent, S., Sağlık, B.N., Acar, U., Özkay, Y., Synthesis of novel piperidine compounds as anticholinesterase agents, Frontiers In Medicinal Chemistry (FMC 2015), Antwerp-Belgium, September 14-16 (2015).

12) Osmaniye, D., Acar, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Synthesis and mao enzymes inhibitory activity of some new benzimidazole derivatives containing propargyl side chain, Frontiers In Medicinal Chemistry (FMC 2015), Antwerp-Belgium, September 14-16 (2015).

13) AkalınÇiftçi, G., Demir, B., Yurttaş, L., EdipTemel, H., Sağlık, B.N., Some triazine-benzothiazole derivatives induces cytotoxicity and apoptosis on A549 lung adenocarcinoma, 3th International BAU-Drug Design Congress, Bahçeşehir University, İstanbul-Turkey, October 1-3 (2015).

14) Sağlık, B.N., AcarÇevik, U., Levent, S., Özkay, Y., Synthesis of new 2,5-disubstituted benzimidazole compounds and evaluation of their inhibition potency against cholinesterase enzymes, International Multidisciplinary Symposium On Drug Research & Development'15 (DRD-2015), Eskişehir-Turkey, October 15-17 (2015),

15) Levent, S., Sağlık, B.N., Osmaniye, D., Özkay, Y., Synthesis of new imidazole derivatives as anticholinesterase agents, International Multidisciplinary Symposium On Drug Research & Development'15 (DRD-2015), Eskişehir-Turkey, October 15-17 (2015),

16) Osmaniye, D., AcarÇevik, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Bueno, J., Demirci, F., Synthesis and antimicrobial activity evaluation of some 2-((4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl substituted piperidine/piperazine-1-carbodithioate, International Multidisciplinary Symposium On Drug Research & Development'15 (DRD-2015), Eskişehir-Turkey, October 15-17 (2015),

17) Hussein, W., Kaplancıklı, Z.A., Özkay, Y., Öztürk, N., Kıyan, H.T., Sağlık, B.N., A fast, applied, practicable way for synthesis of amide derivatives using silica gel, International Multidisciplinary Symposium On Drug Research & Development'15 (DRD-2015), Eskişehir-Turkey, October 15-17 (2015),

18) Turan-Zitouni, G., Tabbi, A., Kaplancıklı, Z.A., Yurttaş, L., Sağlık, B.N., Synthesis of some 2-(2-benzylidenehydrazinyl)-6-ethoxy-3-nitropyridine derivatives and their monoamine oxidase A and B inhibitory activities evaluation, 10th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS 2015), Jeju-Korea, October 18-21 (2015).

19) Sağlık, B.N., Levent, S., AcarÇevik, U., Özkay, Y., Synthesis and cholinesterase inhibitory potential of new substitued piperazine derivatives, International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS 2015), Gazi University Faculty of Pharmacy, Antalya-turkey, November 12-15 (2015).

20) Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Levent, S., Özkay, Y., Acetylcholinesterase inhibitory potency of novel tetrasubstitued imidazole derivatives, International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS 2015), Gazi University Faculty of Pharmacy, Antalya-turkey, November 12-15 (2015).

DONEPEZİL ANALOGU İÇEREN YENİ İNDAN-1-ON TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ ve KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Alzheimer hastalığı (AH), uzayan yaşam ömrü sonucu gün geçtikçe görülme olasılığı artan nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastaların bilişsel, duyusal ve davranışsal durumlarında bozulmalara neden olmakta ve yaşam kalitesini oldukça düşürmektedir. Dünya genelinde hasta popülasyonun yıllar geçtikçe artması, radikal bir tedavisinin henüz olmaması, güncel tedavilerin çok uzun sürmesi ve bakım maliyetinin yüksekliği gibi sebepler bu hastalığın önemini artırmaktadır. Bu alanda yapılan yeni ilaç geliştirme çalışmaları büyük bir hızla devam etmektedir.

Donepezil, AH tedavisinde en olumlu yanıt veren asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörü ilaçtır. Yapısında indanon ve piperidin halka sistemlerini taşımaktadır. Bu nedenle, literatürde bu yapıları veya biyoizosterlerini içeren yeni bileşiklerin sentezlenmesine ve antikolinesteraz aktivitelerinin incelenmesine yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada 2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-arilasetamit ve 5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-sübstitüebenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on yapısında toplam 38 adet yeni bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları IR, ^{1}H ve ^{13}C NMR, Mass spektroskopik yöntemleri ve elemental analiz bulguları ile aydınlatılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin kolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin hiçbiri butirilkolinesteraz (BChE) enzimi üzerinde önemli bir aktivite göstermemiştir. Öte yandan, **26-29** kodlu bileşiklerin AChE enzimi üzerinde kayda değer inhibitör etki gösterdikleri belirlenmiştir. Enzim inhibisyon çalışmalarının yanısıra yüksek inhibitör aktivite gösteren bileşiklerin enzim kinetik çalışmaları incelenerek subtrat-enzim ilişkilerine etkileri araştırılmıştır. Ayrıca seçilen bileşiklerin toksisitelerini belirlemek amacıyla sitotoksisite testleri de gerçekleştirilmiştir. Sitotoksisite çalışmaları sonucunda bileşiklerin toksik olmadıkları görülmüştür.

Tez kapsamında AChE enzim aktif yöreleri, moleküler modelleme çalışmaları ile yapı olarak aydınlatılmıştır. Donepezil ve seçilen bileşikler için *docking* çalışmaları yapılarak enzim aktif bölgesi ile bağlanma noktaları belirlenmiştir. Moleküler modelleme çalışmaları, AChE enzimi aktif yöreleri ile en güçlü etkileşimin en aktif üye olan **29** kodlu bileşik ile gözlendiğini ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: Alzheimer hastalığı, asetilkolinesteraz, indanon, piperazin, *docking*

SYNTHESIS of NEW INDAN-1-ONE DERIVATIVES CARRYING DONEPEZIL ANALOGUES and INVESTIGATION of THEIR EFFECTS on CHOLINESTERASE ENZYMES

ABSTRACT

Alzheimer disease (AD), is a neurodegenerative disorder of which appearance probability increases day after day as a result of extended lifetime. It causes deterioration in cognitive, sensory and behavioural situations of patients and lowers the quality of life. The reasons as worldwide increase in the patient population over the years, absence of a radical treatment, too long period of current therapies and height of the maintenance costs increase the significance of the AD. The new drug development studies in this field continues in a great speed.

Donepezil, an acetylcholinesterase (AChE) inhibitor, gives the most positive response to AD therapy. Donepezil carries indanone and piperidine ring systems on the structure. Thus, in the literature there are lots of studies including the synthesis and anticholinesterase activity investigation of these ring systems or their bioisosters.

In this study, totally 38 new compounds in the structure of 2-(4-((5,6-dimethoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)methyl)piperidin-1-yl)-N-arylacetamide and 5-methoxy, 6-methoxy or 5,6-dimethoxy-2-(4-substitutedbenzylidene)-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-were synthesized. Structures of the obtained compounds were elucidated by IR, NMR and MS spectroscopic methods and elemental analyses findings.

Inhibitory potential of the obtained compounds on cholinesterase enzymes was investigated. None of the compounds displayed significant inhibitory activity on butrylcholinesterase (BChE) enzyme. On the other hand, the compounds **26-29** indicated remarkable inhibitory activity on AChE enzyme. In addition to enzyme inhibition studies, enzyme kinetic studies were performed in order to observe the effects of most active inhibitor compounds on substrate-enzyme relationship. Besides, cytotoxicity studies were performed to get an information about toxicity levels of the selected compounds. As a result of cytotoxicity studies all of the compounds were defined as non-toxic

In the thesis the active sites of AChE enzyme were structurally identified by molecular modelling studies. Docking studies were carried out for donepezil and selected compounds and connection modes with enzyme active sites were determined. Molecular modelling studies revealed that the strangest interaction with the active sites of AChE enzyme has been observed for the most active compound **29** in the series.

Keywords: Alzheimer diseases, acetylcholineesterase, indanone, piperazine, *docking*

ÖNSÖZ

Hazırlamış olduğum bu yüksek lisans tezimin her aşamasında değerli bilgi ve katkılarıyla her zaman destek olan, pratik becerileriyle bana yol gösteren, benden zamanını ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, sonsuz anlayış, hoşgörü ve saygın duruşuyla örmek aldığım tez danışmanım Sayın Hocam Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY'a,

Tüm içtenliğiyle desteğini benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan, daima yardımıma koşan, birlikte zevkli bir eğitim süreci geçirdiğim, oda arkadaşı olmaktan öte bana yoldaş olan canım arkadaşım Arş. Gör. Ulviye ACAR ÇEVİK'e,

Tez çalışmamda yardımını esirgemeyen, her zaman destek olan arkadaşım Uzman Serkan LEVENT ve yüksek lisans öğrencimiz Derya OSMANİYE'ye,

Toksikoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyesi Yard. Doç. Dr. Sinem ILGIN'a sentezlediğim bileşiklerin sitotoksisite testlerinde yardımlarından dolayı,

Moleküler modelleme eğitimim sürecinde tanıdığım ve tez çalışmalarım sırasında benden sonsuz yardımlarını esirgemeyen, en kötü günümde moral ve motivasyonuyla yanımda olan Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndan değerli arkadaşım Arş. Gör. Abdurrahman OLGAÇ'a,

Tez kapsamında ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR spektroskopik analizlerimi gerçekleştiren Anadolu Üniversitesi Bitki, İlaç ve Bilimsel Araştırmalar Merkezi'ne (AÜ BİBAM),

Uzun eğitim hayatım boyunca her zaman arkamda koca bir çınar gibi duran, maddi, manevi destek ve büyük sabrını benden esirgemeyen abim Erkan SAĞLIK'a,

Aramızda mesafeler olsa da her zaman yanımda hissettiğim, hayata daha esprili bakmamı sağlayan, dert ortağım, diğer yarım, ikizim Erdim Atakan SAĞLIK'a,

Abla-anne yarısı..... Hangi kelimeler anlatabilir ki senin bendeki yerini? Canım ablam Arzu SAĞLIK KÜTÜK'e,

Onunla birlikteyken tüm sıkıntılarımı unuttuğum, yaşam kaynağım, prensesim Yağmur Lara KÜTÜK'e,

Hiçbir şeyi benden esirgemeyerek bugünlere gelmemi sağlayan, akademisyen olmam konusunda beni her zaman yüreklendiren, tez çalışmalarım boyunca her nazımı çekip türlü hallerime katlanan canım annem Aysel SAĞLIK'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Ve her zaman beni bir yerlerden izlediğine inandığım Babam....

Mekânın cennet olsun.

İÇİNDEKİLER **SAYFA**

ÖZGEÇMİŞ i
ÖZET iv
ABSTRACT v
ÖNSÖZ vi
İÇİNDEKİLER vii
ŞEKİLLER DİZİNİ xii
ÇİZELGELER DİZİNİ xxii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ xxiii
GİRİŞ ve AMAÇ 1
KAYNAK BİLGİSİ 4
Alzheimer Hastalığı 4
Kolinesteraz Enzimleri 5
Kolinesteraz İnhibitörleri 6
Takrin 6
Galantamin 6
Rivastigmin 7
Donepezil 7
Benzotiyazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler 8
Genel Sentez Yöntemleri 8
Hugerschoff Sentezi 8
Jacobson Benzotiyazol Sentezi 8
İndanon Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler 9
Genel Sentez Yöntemleri 9
Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş İndanon Türevleri 10
Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Piperidin Türevleri 13
Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Piperazin Türevleri 20
GEREÇLER 25
Kullanılan Maddeler 25
Kullanılan Cihazlar 27
YÖNTEMLER 28

Sentez Çalışmaları 28
2-Kloro-N-arilasetamit türevlerinin sentezi (Yöntem A) 28
2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-arilasetamit türevlerinin (1-14) sentezi (Yöntem B) 28
4-Sübstitüebenzaldehit türevlerinin sentezi (Yönem C) 28
5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-sübstitüebenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (15-38)sentezi (Yöntem D) 28
İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması 28
Erime Noktalarının Tespiti 29
IR Spektrumlarının Alınması 29
^{1}H-NMR Spektrumlarının Alınması 29
^{13}C-NMR Spektrumlarının Alınması 30
Kütle Spektrumlarının Alınması 30
Elemental Analizlerin Gerçekleştirilmesi 30
Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları 30
AChE ve BChE Enzim Solüsyonunun Hazırlanması 30
Asetiltiyokolin İyodür (ATC) Çözeltisinin Hazırlanması (0.075 M) 30
Bütiriltiyokolin İyodür (BTC) Çözeltisinin Hazırlanması (0.075 M) 30
5-5-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) Solüsyonunun Hazırlanması (0.01 M) 31
Fosfat Tamponunun Hazırlanması (pH=8.0) 31
İnhibitör Bileşiklerin Çözeltilerinin Hazırlanması 31
AChE ve BChE İnhibisyon Çalışması 31
AChE Kinetik Çalışması 32
Sitotoksisite Testi 32
NIH3T3 Hücrelerinin Çoğaltılması 32
NIH3T3 Hücrelerinin Plakalara Ekilmesi 32
NIH3T3 Hücrelerine MTT Sitotoksisite Testinin Uygulanması 33
Moleküler Modelleme Çalışmaları 33
BULGULAR ve TARTIŞMA 34
Sentez Çalışmaları 34
2-Kloro-N-(benzo[d]tiyazol-2-il)asetamit 34
2-Kloro-N-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit 34
2-Kloro-N-(6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit 34
2-Kloro-N-(6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit 34

2-Kloro-N-(6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit 34
2-Kloro-N-(6-nitrobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit 35
2-Kloro-N-(5,6-dimetoksibenzo[d]tiyazol-2-il) asetamit 35
2-Kloro-N-fenilasetamit 35
2-Kloro-N-(4-metilfenil)asetamit 35
2-Kloro-N-(4-metoksifenil)asetamit 35
2-Kloro-N-(4-florofenil)asetamit 35
2-Kloro-N-(4-klorofenil)asetamit 36
2-Kloro-N-(4-nitrofenil)asetamit 36
2-Kloro-N-(3,4-dimetoksifenil)asetamit 36
N-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (1) 36
N-(6-Metilbenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (2) 42
N-(6-Metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (3) 47
N-(6-Florobenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (4) 52
N-(6-Klorobenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (5) 57
N-(6-Nitrobenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (6) 62
N-(5,6-Dimetoksibenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (7) 67
2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-fenilasetamit (8) 72
2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(p-tolil)asetamit (9) 77
2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(p-metoksifenil)asetamit (10) 82
2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(p-florofenil)asetamit (11) 87
2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(p-klorofenil)asetamit (12) 92
2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(p-nitrofenil)asetamit (13) 97
2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(3,4-dimetoksifenil)asetamit (14) 102
4-(4-Metilpiperazin-1-il)benzaldehit 106
4-(4-Etilpiperazin-1-il)benzaldehit 106
4-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)benzaldehit 106
4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)benzaldehit 106

4-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benzaldehit 106

4-(4-Fenilpiperazin-1-il)benzaldehit 106

4-(Pirolidin-1-il)benzaldehit 106

2-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (15) 107

2-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (16) 112

2-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (17) 117

2-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (18) 122

2-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (19) 127

2-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (20) 132

2-(4-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (21) 137

2-(4-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (22) 142

2-(4-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (23) 147

2-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (24) 152

2-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (25) 157

2-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (26) 162

2-(4-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (27) 167

2-(4-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (28) 172

2-(4-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (29) 177

2-(4-(4-Fenilpiperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (30) 182

2-(4-(4-Fenilpiperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (31) 187

2-(4-(4-Fenilpiperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (32) 192

2-(4-(Pirolidin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (33) 197

2-(4-(Pirolidin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (34) 202

2-(4-(Pirolidin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (35) 207

2-(4-(Dietilamino)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (36) 212

2-(4-(Dietilamino)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (37) 217
2-(4-(Dietilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (38) 222
Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi 227
Spektral Verilerin Değerlendirilmesi 231
IR spektrumlarının değerlendirilmesi 231
NMR spektrumlarının değerlendirilmesi 232
^{1}H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi 232
^{13}C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi 233
Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi 234
Elemental analiz bulgularınındeğerlendirilmesi 234
Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi 234
Antikolinesteraz Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi 234
IC_{50} Değerlerinin Hesaplanması 236
Kinetik Çalışmalar 240
Sitotoksisite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi 245
Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi 245
SONUÇ ve ÖNERİLER 258
KAYNAKLAR 259

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİLNO ve ŞEKİLADI		SAYFA
Şekil 1	Sentezi Yapılan Bileşiklerin Tasarımı	2
Şekil 2	Sentezi Yapılan Bileşikler	3
Şekil 3	Takrin	6
Şekil 4	Galantamin	6
Şekil 5	Rivastigmin	7
Şekil 6	Donepezil	7
Şekil 7	Benzotiyazol Molekül Yapısı	8
Şekil 8	Aldehitlerden Hareketle Benzotiyazollerin Eldesi	8
Şekil 9	Hugerschoff Reaksiyonu	8
Şekil 10	Jacobson Benzotiyazol Sentezi	8
Şekil 11	İndanon Molekülünün Yapısı	9
Şekil 12	İndanon Molekülünün Numaralandırma Sistemi ve Aktif Bölgeleri	9
Şekil 13	İndenollerin İndanon Türevlerine Dönüşümü	9
Şekil 14	Şalkon Türevlerinden Nazarov Siklizasyon Tepkimesi ile İndanon Eldesi	10
Şekil 15	2,3-Disübstitüe İndanon Türevlerinin Sentezi	10
Şekil 16	Friedel Craft Açilasyonuna Dayanan İndanon Sentezi	10
Şekil 17	6-(Trimetilamonyum)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on	10
Şekil 18	5,6-Dimetoksi-2-(4-(pirolidin-1-il-metil)fenoksi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on	11
Şekil 19	2-(4-(3-(Dietilamino)propanoil)fenoksi)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on	11
Şekil 20	5,6-Dimetoksi-5''-nitro-7'-(piridin-4-il)-7',7'a-dihidro-1'*H*,3'*H*-dispiro[inden-2,6'-pirolo-[1,2-c]tiyazol-5',3''-indolin]-1,2''(3*H*)-dion	11
Şekil 21	2-(4-(Dimetilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on	12
Şekil 22	6-Metoksi-5-(2-(piperidin-1-il)etoksi)-2-(piridin-4-il-metilen)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on	12
Şekil 23	*N*-(5-((2-((4-Benzilpiperidin-1-il)metil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oksi)fenil)-4-hidrazinil benzamit	12
Şekil 24	2-(4-((Benzil-metilamino)metil)benziliden)-6-((5-	13

	(piperidin-1-il)pentil)oksi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on	
Şekil 25	*N*-(2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)-4-(benzilsülfonil)-*N*-metilbenzamit	13
Şekil 26	*N*-(2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)-3-iyodobenzamit	13
Şekil 27	3-(1-Benzilpiperidin-4-il)-1-(2-metilbenzotiyazol-6-il)propan-1-on hidroklorür	14
Şekil 28	*N*-Benzoil-*N*'-[2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil]tiyoüre	14
Şekil 29	3-(2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)-5,7-dihidro-6*H*-izoksazol[4,5-f]indol-6-on	14
Şekil 30	*N*-(2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)-6-fenilpiridazin-3-amin	14
Şekil 31	1-Benzil-*N*-(2,6-dimetoksi-5-metil-5,6,7,8-tetrahidrokinolin-5-il)piperidin-4-karboksamit	15
Şekil 32	1-Siklohekzil-4-(1-(4-((4-metoksifenil)sülfinil)fenil)vinil)piperidin	15
Şekil 33	4-Etil-5-[imino-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]etil]-2-metil-1,2,4-tiyadiazolidin-3-on	15
Şekil 34	1-Benzil-3-((5-metoksi-1*H*-indol-3-il)metilen)-piperidin-4-on (a) ve 3-((1*H*-pirol-3-il)metilen)1-benzilpiperidin-4-on (b)	16
Şekil 35	3-((2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)tiyo)-6-fenilpiridazin	16
Şekil 36	1-Benzil-4-(3-(5,6-dimetoksibenzotiyofen-2-il)-3-oksopropil)-1-metilpiperidinyum	16
Şekil 37	1-[1-(3-Dimetilkarbamoiloksifenil)etil]-piperidin	16
Şekil 38	1-(5,6-Dimetoksibenzotiyofen-2-il)-3-(1-sübstitüe piperidinyum-4-il)propan-1-on	17
Şekil 39	*N*-(2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)-2-((1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-il)amino)asetamit	17
Şekil 40	1-Benzil-4-[(1,3,7-trimetil-2,6-diokso-1,2,3,6-tetrahidropurin-8-il)-metoksimetil]-piperidin	17
Şekil 41	4-[4-(Benzhidriloksi)piperidino]butil-4-klorobenzoat	18
Şekil 42	1-((2,5-Diklorofenil)sulfonil)-2,6-dimetilpiperidin	18
Şekil 43	3-(2-((1-Benzilpiperidin-4-il)amino)-2-oksoetil)fenildimetilkarbamat	18
Şekil 44	1-(8-(4-(Pirolidin-1-il-metil)fenoksi)oktil)piperidin	18
Şekil 45	1-(3-(3-(4-Klorofenoksi)propoksi)propil)-4-metilpiperidin	19
Şekil 46	2-Amino-6-((3-(1-benzilpiperidin-4-il)propil)amino)-4-metilpiridin-3,5-dikarbonitril	19

Şekil 47	*N*-[2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil]-6-nitro-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksamit	19
Şekil 48	4-Amino-*N*-((1-benzilpiperidin-4-il)metil)-1-metil-2-okso-1,2-dihidrokinolin-3-karboksamit	20
Şekil 49	4-(1-Benzilpiperidin-4-il)-2-(((8-hidroksikinolin-5-il)metil)(prop-2-in-1-il)amino)bütannitril	20
Şekil 50	3-(4-Benzilpiperidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)propan-1-amin	20
Şekil 51	6-(2-Bromo-4,5-dimetoksifenil)-3-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-piran-2-on	21
Şekil 52	1-(Bis-(4-florofenil)metil)-4-(2-(pirolidin-1-il)etil)piperazin	21
Şekil 53	6-Metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)-2*H*-kromen-2-on	21
Şekil 54	*N*-(Benzotiyazol-2-il)-2-(4-(4-metilbenzil)piperazin-1-il)asetamit	22
Şekil 55	4-(Triflorometil)benzil-4-etilpiperazin-1-karboditiyoat	22
Şekil 56	1-[[(4-(2-Dimetilaminoetil)piperazin-1-il)-tiyokarbamoiltiyo]asetil]-3-(2-furil)-5-(3,4-metilendioksifenil)-2-pirazolin	22
Şekil 57	*N*-(3-Metoksifenil)-2-(4-(2-okso-2*H*-kromen-4-il)piperazin-1-il)asetamit	23
Şekil 58	2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-*N*-(4-(2-metiltiyazol-4-il)-fenil)asetamit	23
Şekil 59	2-((4-Metil-5-feniltiyazol-2-il)amino)-2-oksoetil-4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-karboditiyoat	23
Şekil 60	*N*-(2-(4-(Akridin-9-il)piperazin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-amin	24
Şekil 61	2-((6-Nitrobenzotiyazol-2-il)amino)-2-oksoetil-4-(2-(dimetilamino)etil) piperazin-1-karboditiyoat	24
Şekil 62	26-31 Nolu Bileşiklere Ait Erime Noktalarının Tespitinden Görüntü	29
Şekil 63	1-7 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı	36
Şekil 64	Bileşik 1'e Ait IR Spektrumu	38
Şekil 65	Bileşik 1'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	39
Şekil 66	Bileşik 1'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	40
Şekil 67	Bileşik 1'e Ait Kütle Spektrumu	41
Şekil 68	Bileşik 2'ye Ait IR Spektrumu	43
Şekil 69	Bileşik 2'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	44

Şekil 70	Bileşik 2'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	45
Şekil 71	Bileşik 2'ye Ait Kütle Spektrumu	46
Şekil 72	Bileşik 3'e Ait IR Spektrumu	48
Şekil 73	Bileşik 3'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	49
Şekil 74	Bileşik 3'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	50
Şekil 75	Bileşik 3'e Ait Kütle Spektrumu	51
Şekil 76	Bileşik 4'e Ait IR Spektrumu	53
Şekil 77	Bileşik 4'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	54
Şekil 78	Bileşik 4'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	55
Şekil 79	Bileşik 4'e Ait Kütle Spektrumu	56
Şekil 80	Bileşik 5'e Ait IR Spektrumu	58
Şekil 81	Bileşik 5'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	59
Şekil 82	Bileşik 5'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	60
Şekil 83	Bileşik 5'e Ait Kütle Spektrumu	61
Şekil 84	Bileşik 6'ya Ait IR Spektrumu	63
Şekil 85	Bileşik 6'ya Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	64
Şekil 86	Bileşik 6'ya Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	65
Şekil 87	Bileşik 6'ya Ait Kütle Spektrumu	66
Şekil 88	Bileşik 7'ye Ait IR Spektrumu	68
Şekil 89	Bileşik 7'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	69
Şekil 90	Bileşik 7'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	70
Şekil 91	Bileşik 7'ye Ait Kütle Spektrumu	71
Şekil 92	8-14 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı	72
Şekil 93	Bileşik 8'e Ait IR Spektrumu	73
Şekil 94	Bileşik 8'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	74
Şekil 95	Bileşik 8'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	75
Şekil 96	Bileşik 8'e Ait Kütle Spektrumu	76
Şekil 97	Bileşik 9'a Ait IR Spektrumu	78
Şekil 98	Bileşik 9'a Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	79
Şekil 99	Bileşik 9'a Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	80
Şekil 100	Bileşik 9'a Ait Kütle Spektrumu	81
Şekil 101	Bileşik 10'a Ait IR Spektrumu	83
Şekil 102	Bileşik 10'a Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	84

Şekil 103 Bileşik 10'a Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 85
Şekil 104 Bileşik 10'a Ait Kütle Spektrumu 86
Şekil 105 Bileşik 11'e Ait IR Spektrumu 88
Şekil 106 Bileşik 11'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 89
Şekil 107 Bileşik 11'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 90
Şekil 108 Bileşik 11'e Ait Kütle Spektrumu 91
Şekil 109 Bileşik 12'ye Ait IR Spektrumu 93
Şekil 110 Bileşik 12'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 94
Şekil 111 Bileşik 12'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 95
Şekil 112 Bileşik 12'ye Ait Kütle Spektrumu 96
Şekil 113 Bileşik 13'e Ait IR Spektrumu 98
Şekil 114 Bileşik 13'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 99
Şekil 115 Bileşik 13'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 100
Şekil 116 Bileşik 13'e Ait Kütle Spektrumu 101
Şekil 117 Bileşik 14'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 103
Şekil 118 Bileşik 14'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 104
Şekil 119 Bileşik 14'e Ait Kütle Spektrumu 105
Şekil 120 15-29 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı 107
Şekil 121 Bileşik 15'e Ait IR Spektrumu 108
Şekil 122 Bileşik 15'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 109
Şekil 123 Bileşik 15'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 110
Şekil 124 Bileşik 15'e Ait Kütle Spektrumu 111
Şekil 125 Bileşik 16'ya Ait IR Spektrumu 113
Şekil 126 Bileşik 16'ya Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 114
Şekil 127 Bileşik 16'ya Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 115
Şekil 128 Bileşik 16'ya Ait Kütle Spektrumu 116
Şekil 129 Bileşik 17'ye Ait IR Spektrumu 118
Şekil 130 Bileşik 17'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 119
Şekil 131 Bileşik 17'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 120
Şekil 132 Bileşik 17'ye Ait Kütle Spektrumu 121
Şekil 133 Bileşik 18'e Ait IR Spektrumu 123
Şekil 134 Bileşik 18'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 124
Şekil 135 Bileşik 18'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 125

Şekil 136 Bileşik 18'e Ait Kütle Spektrumu 126
Şekil 137 Bileşik 19'a Ait IR Spektrumu 128
Şekil 138 Bileşik 19'a Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 129
Şekil 139 Bileşik 19'a Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 130
Şekil 140 Bileşik 19'a Ait Kütle Spektrumu 131
Şekil 141 Bileşik 20'ye Ait IR Spektrumu 133
Şekil 142 Bileşik 20'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 134
Şekil 143 Bileşik 20'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 135
Şekil 144 Bileşik 20'ye Ait Kütle Spektrumu 136
Şekil 145 Bileşik 21'e Ait IR Spektrumu 138
Şekil 146 Bileşik 21'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 139
Şekil 147 Bileşik 21'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 140
Şekil 148 Bileşik 21'e Ait Kütle Spektrumu 141
Şekil 149 Bileşik 22'ye Ait IR Spektrumu 143
Şekil 150 Bileşik 22'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 144
Şekil 151 Bileşik 22'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 145
Şekil 152 Bileşik 22'ye Ait Kütle Spektrumu 146
Şekil 153 Bileşik 23'e Ait IR Spektrumu 148
Şekil 154 Bileşik 23'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 149
Şekil 155 Bileşik 23'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 150
Şekil 156 Bileşik 23'e Ait Kütle Spektrumu 151
Şekil 157 Bileşik 24'e Ait IR Spektrumu 153
Şekil 158 Bileşik 24'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 154
Şekil 159 Bileşik 24'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 155
Şekil 160 Bileşik 24'e Ait Kütle Spektrumu 156
Şekil 161 Bileşik 25'e Ait IR Spektrumu 158
Şekil 162 Bileşik 25'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 159
Şekil 163 Bileşik 25'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 160
Şekil 164 Bileşik 25'e Ait Kütle Spektrumu 161
Şekil 165 Bileşik 26'ya Ait IR Spektrumu 163
Şekil 166 Bileşik 26'ya Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 164
Şekil 167 Bileşik 26'ya Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 165
Şekil 168 Bileşik 26'ya Ait Kütle Spektrumu 166

Şekil 169 Bileşik 27'ye Ait IR Spektrumu 168
Şekil 170 Bileşik 27'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 169
Şekil 171 Bileşik 27'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 170
Şekil 172 Bileşik 27'ye Ait Kütle Spektrumu 171
Şekil 173 Bileşik 28'e Ait IR Spektrumu 173
Şekil 174 Bileşik 28'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 174
Şekil 175 Bileşik 28'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 175
Şekil 176 Bileşik 28'e Ait Kütle Spektrumu 176
Şekil 177 Bileşik 29'a Ait IR Spektrumu 178
Şekil 178 Bileşik 29'a Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 179
Şekil 179 Bileşik 29'a Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 180
Şekil 180 Bileşik 29'a Ait Kütle Spektrumu 181
Şekil 181 30-32 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı 182
Şekil 182 Bileşik 30'a Ait IR Spektrumu 183
Şekil 183 Bileşik 30'a Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 184
Şekil 184 Bileşik 30'a Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 185
Şekil 185 Bileşik 30'a Ait Kütle Spektrumu 186
Şekil 186 Bileşik 31'e Ait IR Spektrumu 188
Şekil 187 Bileşik 31'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 189
Şekil 188 Bileşik 31'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 190
Şekil 189 Bileşik 31'e Ait Kütle Spektrumu 191
Şekil 190 Bileşik 32'ye Ait IR Spektrumu 193
Şekil 191 Bileşik 32'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 194
Şekil 192 Bileşik 32'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 195
Şekil 193 Bileşik 32'ye Ait Kütle Spektrumu 196
Şekil 194 33-35 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı 197
Şekil 195 Bileşik 33'e Ait IR Spektrumu 198
Şekil 196 Bileşik 33'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 199
Şekil 197 Bileşik 33'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 200
Şekil 198 Bileşik 33'e Ait Kütle Spektrumu 201
Şekil 199 Bileşik 34'e Ait IR Spektrumu 203
Şekil 200 Bileşik 34'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu 204
Şekil 201 Bileşik 34'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu 205

Şekil 202	Bileşik 34'e Ait Kütle Spektrumu	206
Şekil 203	Bileşik 35'e Ait IR Spektrumu	208
Şekil 204	Bileşik 35'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	209
Şekil 205	Bileşik 35'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	210
Şekil 206	Bileşik 35'e Ait Kütle Spektrumu	211
Şekil 207	36-38 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı	212
Şekil 208	Bileşik 36'ya Ait IR Spektrumu	213
Şekil 209	Bileşik 36'ya Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	214
Şekil 210	Bileşik 36'ya Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	215
Şekil 211	Bileşik 36'ya Ait Kütle Spektrumu	216
Şekil 212	Bileşik 37'ye Ait IR Spektrumu	218
Şekil 213	Bileşik 37'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	219
Şekil 214	Bileşik 37'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	220
Şekil 215	Bileşik 37'ye Ait Kütle Spektrumu	221
Şekil 216	Bileşik 38'e Ait IR Spektrumu	223
Şekil 217	Bileşik 38'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu	224
Şekil 218	Bileşik 38'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu	225
Şekil 219	Bileşik 38'e Ait Kütle Spektrumu	226
Şekil 220	2-Kloro-*N*-arilasetamit Türevlerinin Sentezinin Reaksiyon Denklemi	227
Şekil 221	2-Kloro-*N*-Arilasetamit Türevlerinin Eldesi İçin Önerilen Reaksiyon Mekanizması	227
Şekil 222	2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-*N*-arilasetamit Türevlerinin (1-14) Sentezinin Reaksiyon Denklemi	228
Şekil 223	2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-*N*-arilasetamit Türevlerinin (1-14) Eldesi İçin Önerilen Reaksiyon Mekanizması	228
Şekil 224	4-Sübstitüebenzaldehit Türevlerinin Sentezinin Reaksiyon Denklemi	229
Şekil 225	4-Sübstitüebenzaldehit Türevlerinin Eldesi İçin Önerilen Reaksiyon Mekanizması	229
Şekil 226	5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-sübstitüebenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on Türevlerinin (15-38) Sentezinin Reaksiyon Denklemi	230
Şekil 227	5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-sübstitüebenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on	231

	Türevlerinin (15-38) Eldesi İçin Önerilen Reaksiyon Mekanizması	
Şekil 228	Ellman Metodu Reaksiyon Mekanizması	235
Şekil 229	Donepezile Ait IC_{50} Grafiği	237
Şekil 230	Takrine Ait IC_{50} Grafiği	238
Şekil 231	26 Nolu Bileşiğine Ait IC_{50} Grafiği	238
Şekil 232	27 Nolu Bileşiğine Ait IC_{50} Grafiği	239
Şekil 233	28 Nolu Bileşiğine Ait IC_{50} Grafiği	239
Şekil 234	29 Nolu Bileşiğine Ait IC_{50} Grafiği	240
Şekil 235	26 Nolu Bileşiğe Ait Lineweaver–BurkKinetik Grafiği	241
Şekil 236	27 Nolu Bileşiğe Ait Lineweaver–BurkKinetik Grafiği	242
Şekil 237	28 Nolu Bileşiğe Ait Lineweaver–BurkKinetik Grafiği	242
Şekil 238	29 Nolu Bileşiğe Ait Lineweaver–BurkKinetik Grafiği	243
Şekil 239	Enzim İnhibisyonu ve Kinetiği Çalışmalarının Gerçekleştirildiği Robotik Mikroplaka Okuyucu.	244
Şekil 240	Enzim Kinetiği Çalışmalarının Mikroplaka Örneği	244
Şekil 241	AChE Enziminin Kristal Yapısı ve Donepezilin AChE Enzimi ile Etkileşimi (PDB kodu:4EY7) (Cheung ve ark., 2012)	246
Şekil 242	Donepezilin Aktif Bölge ile Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü	247
Şekil 243	24 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi	248
Şekil 244	24 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü	248
Şekil 245	25 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi	249
Şekil 246	25 Nolu ileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü	249
Şekil 247	26 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi	250
Şekil 248	26 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü	250
Şekil 249	27 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi	251
Şekil 250	27 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü	251
Şekil 251	28 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi	252
Şekil 252	28 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü	252

Şekil 253	29 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi	253
Şekil 254	29 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü	253
Şekil 255	29 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesine Yerleşimi	256
Şekil 256	Asetilkolin ve 24-29 Nolu Bileşiklerin Yapıları	257

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO veÇİZELGE ADI		SAYFA
Çizelge 1	Kolinesteraz İnhibitörlerinin Özellikleri	7
Çizelge 2	Elde Edilen Bileşiklerin AChE ve BChE % İnhibisyon Oranları	236
Çizelge 3	Referans ilaçlar ve D 12-15 Bileşiklerinin % İnhibisyon Oranları ve IC_{50} Değerleri	237
Çizelge 4	26-29 Nolu Bileşiklere Ait Vm ve Km Değerleri	243
Çizelge 5	MTT Sitotoksisite Testi ile Maddelerin NIH3T3 Hücrelerine Karşı Belirlenen IC_{50} Değerleri	245

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

AChE : Asetilkolinesteraz
AH : Alzheimer Hastalığı
ATR : Azaltılmış Toplam Refleksiyon
BChE : Bütirilkolinesteraz
DMF : Dimetilformamid
DMSO : Dimetilsülfoksit
DMSO-d_6 : Dötorodimetilsülfoksit
DTNB : 5,5'-Ditiyo-bis-(‘-nitrobenzoik asiy)
E.n : Erime noktası
ESI : Elektron sprey iyonizaston
IC_{50} : % 50 İnhibisyonkonsantrasyonu
IR : Kırmızı ötesi
İTK : İnce tabaka kromatografisi
^{1}H NMR : Proton Nükleer Magnetik Rezonans
m/z : Kütle/yük
MTT : (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenilltetrazolyum bromür)
TFA : Trifloro asetik asit
TEA : Trietil amin
THF : Tetrahidrofuran

GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan ömrünün uzaması ve bunun neticesinde yaşlı nüfusun artmasıyla demans ve mental hastalıkların meydana gelme olasılığı artmaktadır (Sugimoto ve ark., 2002). AH görülme riski yaşa bağlı olarak logaritmik artış gösteren bir hastalıktır. Öğrenme, akıl yürütme ve yönetme, kendini idame ve ifade etme, iletişim becerisi, günlük yaşam aktivitelerini devam ettirme gibi becerilerde hasara neden olan, davranışsal değişimlerin izlendiği progresif, dejeneratif nörolojik bir hastalıktır (Yaari ve Corey-Blom, 2007).

Yaşlı nüfusun artmasına paralel olarak AH prevelansında da artış olasılığı bulunmaktadır. AH prevalansının 65 yaşın üzerindeki bireyler için her beş yılda bir ikiye katlandığı rapor edilmiştir (De Silva ve ark., 2003). AH'nın 60-65 yaşları arasındaki popülasyonda görülme riskinin % 0.1 olduğu, 85 yaşın üzerindeki bireylerde ise görülme sıklığının %47 civarına kadar çıkabildiği bildirilmiştir (Demir-Özkay, 2009). Dünya nüfusundaki artışa bağlı olarak demans kaynaklı rahatsızlıkların 2025 yılında 34 milyon kişiye ulaşacağı öngörülmektedir (Lehr, 1994).

Türkiye'deki duruma bakıldığında ise son yıllarda Alzheimer hastalarının sayısının 200.000'e ulaştığı bildirilmiştir (Yılmaz ve Turan, 2007). Türkiye Demografik ve Sağlık Araştırması'nın yaptığı bir çalışmaya göre 2003 yılında Türkiye nüfusunun %6.9'unun 65 yaşın üzerinde olduğu ve bu oranın 2050 yılında %20 civarına erişeceği tahmin edilmektedir (Zincir ve ark., 2005).

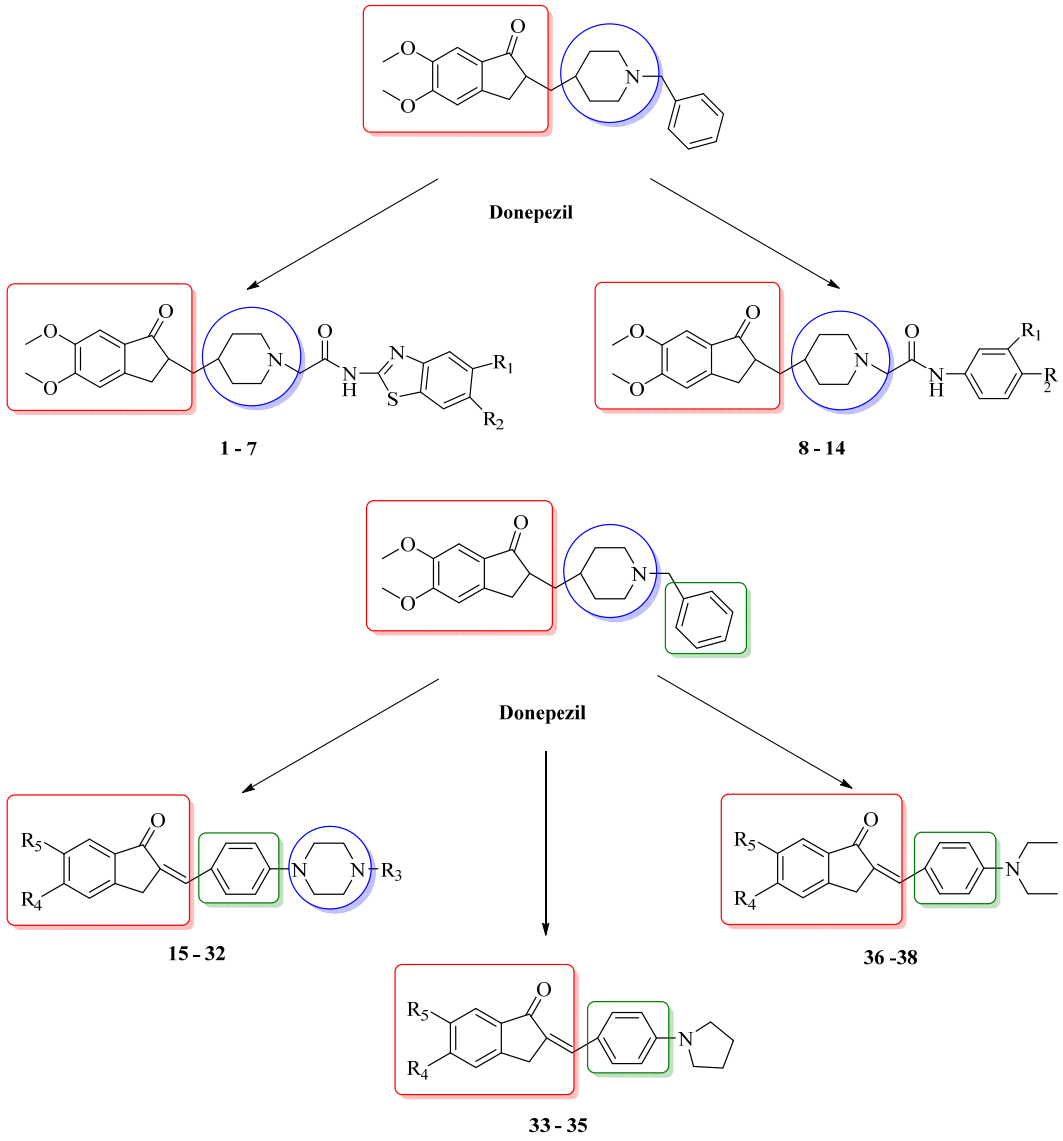
Tüm bu durumlar ve öngörüler değerlendirildiğinde AH'nın Türkiye için de önemli bir sorun haline geldiği, hastalığın gün geçtikçe artacağı ve tedavisinin gerekliliğinin bütün dünya toplumları için büyük önem kazandığı görülmektedir. Radikal tedavinin henüz bulunmaması, hastaların yaşam kalitelerinin ciddi oranda azalması, tedavi süresinin uzun, maliyetli olması ve buna bağlı olarak hasta yakınlarının yaşadığı maddi, manevi, psikolojik sorunlar göz önüne alındığında bu hastalığa yönelik çalışmalar büyük değer kazanmaktadır (Demir-Özkay, 2009).

AH'de semptomatik olarak iyileşme sağlayan, duygu-durum değişimlerini kontrol eden, hastalığın ilerleyişini yavaşlatan çeşitli ilaçlar tıp alanında kullanılmaktadır (Murray ve ark., 2001). AH tedavisinde kullanılmak üzere daha etkili ve güvenilir ilaçların geliştirilme çalışmaları, tüm araştırmacılar tarafından hızla devam etmektedir (Yurttaş ve ark., 2013).

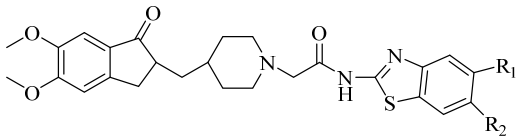
Yukarıda sözü edilen nedenlerden dolayı donepezil AH tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında en çok tercih edilen ve en olumlu tedavi yanıtının alındığı ilaç sınıfıdır. Donepezil kimyasal yapısındaki indanon ve piperidin halka sistemleri AChE enzim inhibitör aktivitesinden sorumludur. Piperidin yapısı aktivitede farmakofor grup olarak görev yapmaktadır. Bu nedenle, piperidin halka sisteminin yer aldığı ve kolinesteraz enzim aktivitesinin araştırıldığı bileşikleri içeren birçok çalışma mevcuttur (Samadi ve ark., 2012; Asadipour, 2013; Pudlo ve ark., 2014; Wang ve ark., 2014, Meena ve ark., 2015). Benzer şekilde, piperidin halkasının biyoizosteri olan piperazin yapısının yer aldığı çalışmalar da literatürde bulunmaktadır (Modh ve ark., 2013; Yurttaş ve ark., 2013; Gundogdu-Karaburun, 2014; Hamulakova ve ark., 2014; Mohsen ve ark., 2015).

Heterosiklik bileşikler ilaç geliştirme çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Heterosiklik bir halka sistemi olan benzotiyazol yeni bileşik sentezleme çalışmalarında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Klinik kullanımı olan ve çeşitli ilaç etkin maddeleri yapılarında benzotiyazol halka sistemi taşımaktadır (Huang ve Yang, 2006). AH tedavisinde kullanılmakta olan ve benzotiyazol yapısı içeren bileşiklere tiyoflavin T (LeVine, 1999) ve sabeluzol (Geerts ve ark., 1996) örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca benzotiyazol halka sistemi taşıyan, bazı sentetik bileşiklerin AH'ye karşı etkin olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Malgouris ve ark., 1989; Heiser ve ark., 2002; Choi ve ark., 2007).

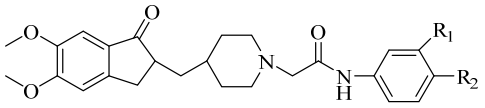
Bu yüksek lisans tezi kapsamında AH tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan AChE inhibitörü donepezilin kimyasal yapısı dikkate alınarak yeni türevlerin tasarlanması, sentezlenmesi, spektroskopik analizler ile yapılarının tayin edilmesi ve kolinesteraz enzimleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



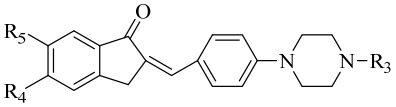
Şekil 1. Sentezi Yapılan Bileşiklerin Tasarımı



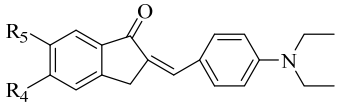
1 - 7



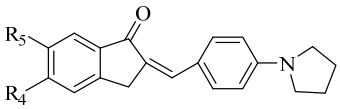
8 - 14



15 - 32



36 - 38



33 - 35

Bileşik	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
1	H	H	-	-	-
2	H	CH_3	-	-	-
3	H	OCH_3	-	-	-
4	H	F	-	-	-
5	H	Cl	-	-	-
6	H	NO_2	-	-	-
7	OCH_3	OCH_3	-	-	-
8	H	H	-	-	-
9	H	CH_3	-	-	-
10	H	OCH_3	-	-	-
11	H	F	-	-	-
12	H	Cl	-	-	-
13	H	NO_2	-	-	-
14	OCH_3	OCH_3	-	-	-
15	-	-	CH_3	OCH_3	H
16	-	-	CH_3	H	OCH_3
17	-	-	CH_3	OCH_3	OCH_3
18	-	-	CH_2CH_3	OCH_3	H
19	-	-	CH_2CH_3	H	OCH_3
20	-	-	CH_2CH_3	OCH_3	OCH_3
21	-	-	CH_2CH_2OH	OCH_3	H
22	-	-	CH_2CH_2OH	H	OCH_3
23	-	-	CH_2CH_2OH	OCH_3	OCH_3
24	-	-	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	OCH_3	H
25	-	-	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	H	OCH_3
26	-	-	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	OCH_3	OCH_3
27	-	-	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	OCH_3	H
28	-	-	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	H	OCH_3
29	-	-	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	OCH_3	OCH_3
30	-	-	C_6H_5	OCH_3	H
31	-	-	C_6H_5	H	OCH_3
32	-	-	C_6H_5	OCH_3	OCH_3
33	-	-	-	OCH_3	H
34	-	-	-	H	OCH_3
35	-	-	-	OCH_3	OCH_3
36	-	-	-	OCH_3	H
37	-	-	-	H	OCH_3
38	-	-	-	OCH_3	OCH_3

Şekil 2. Sentezi Yapılan Bileşikler

KAYNAK BİLGİSİ

Alzheimer Hastalığı

AH, merkezi sinir sistem nöron ve sinaps yapılarında meydana gelen fonksiyon kaybı ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Bilişsel işlevleri yerine getirememe, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmede azalma, davranışsal ve psikolojik durumda bozulma gibi sonuçları olan progresif, irreversibl bir hastalıktır (Kivilpelto ve ark., 2001).

İlk kez Alman hekim Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında merkezi sinir sisteminde presemil demansa ait doku lezyonlarının tanımlanmasıyla literatüre girmiştir (Burns, 1992). Kolinerjik eksiklik ile bilişsel işlev bozukluğunun meydana gelme süreci ve seyrine dayanan bir durumdur (Beeri ve ark., 1997).

AH, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra, kronik ve uzun bir tedavi süreci olması sebebiyle maliyeti yüksek hastalıklardan biridir. Yaşam ve sağlık standartlarının artmasıyla birlikte insan ömrünün uzaması ve yaşlı nüfusun çoğalması nedeniyle çağımızın önemli hastalıklarından biri haline gelmiştir.

Temel belirtiler arasında bellek zayıflığı, lisan bozukluğu, görsel ve uzamsal noksanlıklar yer almaktadır Bunlara oryantasyon bozukluğu, karar verme ve yönetim işlevlerinde yetersizlikler de eklenebilmektedir (Demir-Özkay, 2009). En sık görülen patolojik bulgular arasında nöron kaybı, β-amiloidin semil plaklarda birikimi, tau proteinlerinin fosforilasyonu ile oluşan nörofibril yumaklar, beynin belli bölgelerinde kolinerjik aktivitede meydana gelen kayıplar, serobrovasküler disfonksiyon yer almaktadır (Sadashiva ve ark., 2006).

Teşhis konulan hastaların büyük çoğunluğunda bilişsel zayıflıkla birlikte fark edilir davranışsal ve psikolojik bulgular görülmektedir. Hastalığın ilk dönemlerinde depresyon, anksiyete; ileri dönemlerde ajitasyon, agresyon, korku, bilinçsiz dolaşmalar gözlenmektedir. Psikotik semptomlar arasında halüsinasyonlar, şüpheci yaklaşımlar ve uyku problemleri yer akmaktadır (Gilman, 1997; Craig ve ark., 2004). Fizyolojik açıdan ise hastaların hareketlerinde yavaşlama, sertlik, myoklonus ve nöbetler meydana gelmektedir (Gilman, 1997).

AH'nın henüz kesin bir nedeni bulunamamıştır. İleri sürülen ve bilinen en eski nedenlerden biri beyindeki kolinerjik aktivitenin azalmasıyla açıklanan kolinerjik hipotezdir. Hastalarda kolinerjik kavşak ve sinapslarda asetilkolin miktarının azaldığının saptanmasıyla tedaviye yönelik olarak AChE enzimini inhibe ederek asetilkolin seviyesini artırmak gibi bir yol izlenmiştir (Dickson, 1997).

Hastalığa neden olan risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, ailesel yatkınlık, gen haritasında ApoE e4 alelinin bulunması, düşük eğitim seviyesi, felç, kafa travmaları, kalp hastalıkları, menopoz, depresyon, uzun süre alkol ve sigara kullanımı, diyabet hastalığı ve Down sendromu yer almaktadır (Van Dujin ve ark.,1991; Kawas, 1997; Ganguli ve ark., 2000; Doll ve ark., 2000). Aile içerisinde birinci derece akrabaların hastalığa yakalanmış olması risk oranını diğer bireyler açısından 4 kat artırmaktadır (Cavalli ve ark., 2007). Kadınlarda erkeklere oranla hastalığın görülme sıklığı daha fazla ve genel anlamda 2/1 oranı şeklinde rapor edilmiştir (Suh ve Checler, 2002).

Tau proteinlerinin hiperfosforilasyonu sonucu meydana gelen çift sarmal iplikçiklerin birikimiyle oluşan nörofibriler yumaklar, sinir hücrelerinin bütünlüğünü, yapısını ve transportunu bozarak hücre ölümüne ve nöron kaybına sebep olmaktadır (Poirier ve ark.,1993).

Hastalığın patolojisinin açıklanmasında önemli bir yer tutan diğer hipotez ise amiloid kaskad hipotezidir. Amiloid plaklar, yaklaşık 40-42 aminoasidin meydana getirdiği β amiloid peptid çekirdeğini içeren ve çeşitli dokularda hücre dış yüzeyinde bulunan Aβ'den oluşmaktadır. Hipoteze göre β amiloid plaklarının uzaması ile anahtar noktalar artmakta ve normal proteinin (yani amiloid prekürsör protein) yanlış katlanması sonucu oluşan parçaların birikimi söz konusudur. Aβalfa, beta ve gama sekretaz enzimleri tarafından üç farklı bölgeden parçalanarak peptidlere ayrılabilmektedir. Alfa bölgesinden ayrılması herhangi bir soruna sebep olmadan daha küçük peptidlerin oluşmasına yol açarken, beta ve gama bölgelerinden ayrılması neticesinde hidrofobik yapıların açıkta kalmasına ve dolayısıyla çözünmeyen toksik yapıların oluşmasına sebep olmaktadır. Böylelikle toksik, çözünmeyen plaklar topaklanarak birikmekte ve sinir hücrelerinin işlevlerinin bozulmasına sebep olarak hücre ölümünü gerçekleştirmektedir (Mesulam, 2004).

AH'nin oluşum mekanizmalarından bir diğeri ise Apolipoprotein E (E_4 aleli)'dir. Esas olarak karaciğerde sentezlenen bu protein, beyinde astrosit, dendrosit ve Schwan hücreleri tarafından da sentezlenebilmektedir. Merkezi sinir sisteminde lipaz aktivitesini bozarak yaşlanan beyin bölgelerinde kolesterol ve lipit seviyelerinde değişime neden olmaktadır (Tosun, 2014).

AH'nin ciddi gelişiminin fark edilmesi ve tüm toplumlarda artan risk oranının belirlenmesi ile bu hastalığın tedavisi önem kazanmıştır. Günümüzde hastalığın kesin bir tedavisi olmamakla birlikte geliştirilen tedavi yöntemlerinde amaç azalmış kognitif fonksiyonları düzenleme, hastalığı önleme ve tedavi etmek şeklindedir. Kullanılmakta olan ve halen geliştirilmekte olan yöntemler arasında; antioksidan takviyesi, östrojen tedavisi, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, amiloid birikim inhibitörleri, muskarinik ve nikotinik kolinerjik agonistleri, kolesterol sentez inhibitörleri, α-sekretaz aktivatörleri, β ve γ-sekretaz inhibitörleri, metal şelatörler, MAO B inhibitörleri, sayılabilmektedir (Çakıroğlu, 2009).

Hastalığın tedavisinde en sık kullanılan tedavi şekli ise kolinesteraz inhibitörleridir. Bu tip ilaçların tedavide yaklaşımı ise kolinerjik sistemde asetilkolin seviyesini düzenleyerek kognitif fonksiyonları artırmak ve hastalığı önlemek şeklindedir (Lleó ve ark., 2006). Terapötik olarak kullanılmakta olan birkaç çeşit ilaç bulunmaktadır.

Kolinesteraz Enzimleri

Vücudumuzda iki çeşit kolinesteraz enzimi bulunmaktadır. Beyinde 7. kromozomda kodlanan AChE (AChE) ve 3. kromozomda kodlanan BChE, %65 benzer amino asit dizilimine sahip olmalarına karşın vücutta bulunma oranları farklıdır. AChE daha fazla bulunmaktadır (Darvesh ve ark., 1998).

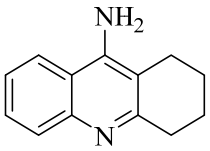
AChE'ın sinaptik aralıktaki asetilkolin metabolizmasından sorumlu olduğu bilinmekle birlikte, BChE'ın bu fonksiyonda görev almadığı ve işlevinin tam olarak aydınlatılamadığı belirtilmektedir (Mesulam ve Geula, 1994).

Kolinesteraz İnhibitörleri

AH'nin en önemli patolojileri arasında nörofibriler yumakların oluşumu, β amiloid plakların birikimi ve kolinerjik sistem fonksiyonunda azalma yer almaktadır. Kolinerjik sistemde asetilkolin seviyesinde meydana gelen azalma kognitif, bilişsel ve davranışsal bozukluklara sebep olmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri ile tedavide hedeflenen; azalmış kolinerjik aktiviteyi, asetilkolin hidrolizini önleyerek artırmak suretiyle hastalığın semptomlarını iyileştirmek, hastalığı önlemektir (Brufani ve ark., 1997). Ayrıca kolinesterazların β amiloid plakların birikimi, tau fosforilasyonu ile nörofibriler yumakların oluşum mekanizmasında rol aldığı bulunması üzerine bu inhibitörlerin söz konusu hastalık etkenlerini de önleyebileceği bildirilmiştir (Bourne ve ark., 1999). Bu ilaçlar, aynı zamanda büyüme faktörlerinin sentezini artırmakta ve sinir hücrelerinin dejenerasyonunu azalmaktadırlar (Rogers ve ark., 1998).

Takrin

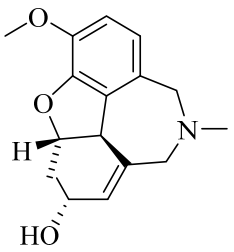
1993 yılında AH tedavisinde onay alan bir ilaçtır (Crismon, 1994). 4-aminokinolin yapısıyla enzim aktif bölgesine bağlanabilen (Harel, 1993), nonselektif, reversibl ve kompetitif kolinesteraz inhibitör etki göstermektedir. AChE ve BChE enzimlerini aynı oranda inhibe edebilmektedir. Ayrıca monoaminoksidaz enzimini inhibe etmekte, potasyum kanallarını bloke etmektedir (Çakıroğlu, 2009). Kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Hepatotoksik yan etkileri mevcuttur (Sirvio, 1999).



Şekil 3. Takrin

Galantamin

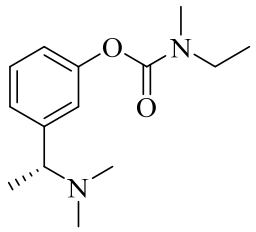
Selektif, reversibl vekompetitif kolinesteraz inhibitör etkisinin yanı sıra nikotinik asetilkolin reseptörlerini allosterik modüle etme özelliği de vardır. Böylelikle kolinerjik nikotinik reseptörlerin duyarlılığının artmasıyla nörotransmitter salıverilmesini artırmaktadır. Bu dual işlevi ile diğer ilaçlardan efektif yanıt alınamayan hastaların tedavisi için önem kazanmaktadır (Maelicke, 2001). Takrine oranla toksisitesi daha azdır.



Şekil 4. Galantamin

Rivastigmin

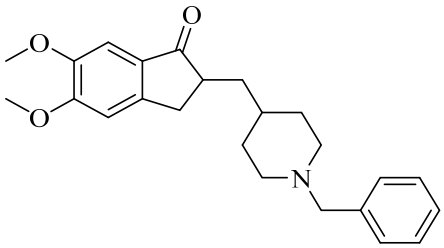
AChE ve BChE üzerinde dual inhibisyon göstermektedir. Beynin hasar görmüş bölgeleri için oldukça yüksek oranda seçiciliği mevcuttur (Enz ve ark., 1993). Gastrointestinal yan etkileri fazladır.



Şekil 5. Rivastigmin

Donepezil

Nonkompetitif, reversibl veselektif AChE inhibitörüdür. Piperidin grubu taşımaktadır. Takrine oranla AChEı daha güçlü inhibe etme özelliği vardır (Misson ve Kendall, 1997). Yapılan çalışmalar donepezilin Aβ işlevini engellediği ve agregasyonunu inhibe ettiği göstermektedir (Çakıroğlu, 2009). Kan beyin bariyerini kolayca geçebilen ve hepatotoksik yan etkileri bulunmayan bir ilaçtır (Sugimoto ve ark., 2002). En az yan etkiye sahip ilaç olması ve günde tek doz kullanım kolaylığına sahip olması bu ilacı kolinesteraz inhibitörleri arasında avantajlı kılmaktadır (Wilkinson ve Murray, 2001).



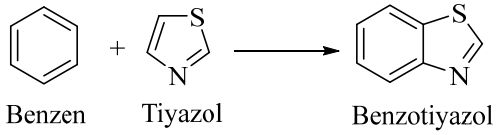
Şekil 6. Donepezil

Çizelge1. Kolinesteraz İnhibitörlerinin Özellikleri

İlaç	Kimyasal Yapı	İnhibisyon Tipi	AChE İnhibisyonu	BChE İnhibisyonu
Takrin	Piridin türevi	Reversibl	✓	✓
Galantamin	Alkaloid	Reversibl	✓	
Rivastigmin	Karbamat türevi	Reversibl	✓	✓
Donepezil	Piperidin türevi	Reversibl	✓	

Benzotiyazol Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

Benzotiyazol, benzen ve tiyazol halkalarının birleşmesiyle oluşan aromatik bir bileşiklerdir (Pelindağ, 2011).

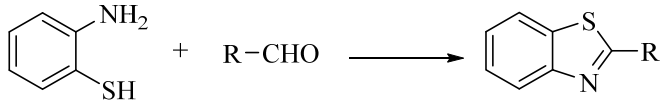


Şekil 7. Benzotiyazol Molekül Yapısı

Benzotiyazol içeren bileşiklerin adlandırılmasında kükürt atomundan başlayan numaralandırma sistemi kullanılmaktadır. Yapılarında elektronca zengin kükürt ve azot atomları taşımaları sebebiyle çok geniş biyolojik aktiviteye sahiptirler. Antikolinesteraz, antikanser, anifungal, antibakteriyel, antiviral, antibiyotik aktiviteye sahip birçok benzotiyazol türevine ait çalışma literatürde yer almaktadır (Brantley ve ark., 2004; Mortimer ve ark., 2006; Kamal ve ark., 2008).

Genel Sentez Yöntemleri

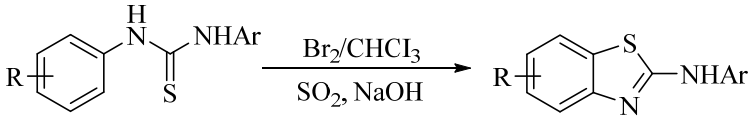
En yaygın sentez yöntemi, o-aminotiyofenollerin elektrofilik bileşiklerle kondenzasyonudur. Hofmann (1880), benzotiyazolleri o-aminotiyofenol ile aldehitleri reaksiyona sokarak elde etmiştir. Karboksilli asidler, esterler ve açil klorürler ile de benzer reaksiyonlar yapılmıştır (Alamgir, 2007).



Şekil 8. Aldehitlerden Hareketle Benzotiyazollerin Eldesi

Hugerschoff Sentezi

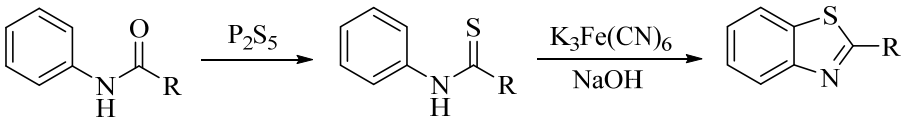
2-Aminobenzotiyazollerin sentezi, ariltiyoürelerin moleküler bromla reaksiyonu sonucu gerçekleşir ve Hugerschoff reaksiyonu olarak ifade edilmektedir (Gupta ve ark., 1999).



Şekil 9. Hugerschoff Reaksiyonu

Jacobson Benzotiyazol Sentezi

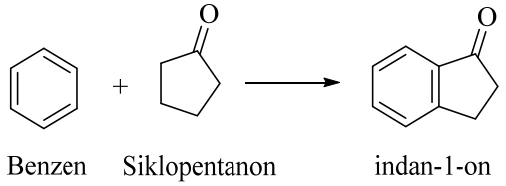
N-Ariltiyoamidlerin molekül içi siklizasyona uğraması sonucu 2-sübstitüebenzotiyazoller oluşmaktadır (Vernin, 1982).



Şekil 10. Jacobson Benzotiyazol Sentezi

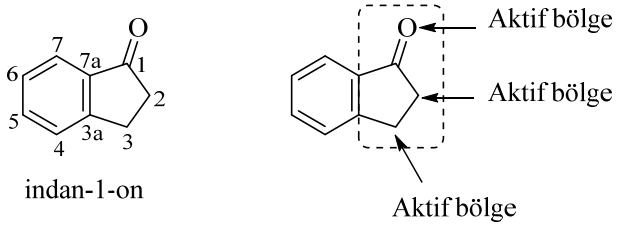
İndanon Halka Sistemi ile İlgili Genel Bilgiler

İndanon, siklopentanon halkasının 2. ve 3. konumlarına benzen halkası bağlanmasıyla oluşan bir yapıdır (Öztürk, 2012).



Şekil 11. İndanon Molekülünün Yapısı

İndanon yapısında isimlendirme karbonil karbonundan başlanan numaralandırma ile yapılmaktadır. Siklopentanon yapısındaki karbonil grubu α-keto ve benzilik hidrojenleri sayesinde çok farklı aktiviteler gösterebilmektedir. Katılma reaksiyonlarını karbonil grubu üzerinden, radikalik yer değiştirme tepkimelerini benzilik hidrojenleri üzerinden, kondenzasyon tepkimelerini ise α-hidrojenlerinin asitliği sebebiyle verebilmektedir. Bu işlevleri nedeniyle yeni ilaç geliştirme çalışmalarında tercih edilmekte ve birçok sentez reaksiyonunda başlangıç maddesi olarak kullanılmaktadır (Çelik, 2012).

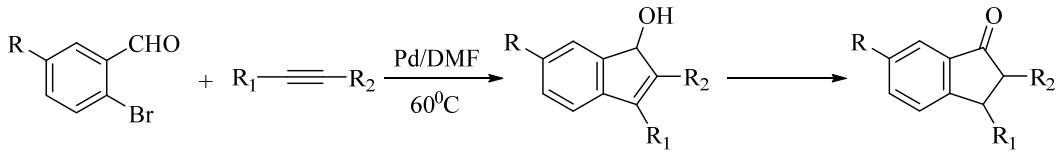


Şekil 12. İndanon Molekülünün Numaralandırma Sistemi ve Aktif Bölgeleri

İndanon ve türevleri, farmakolojik olarak aktif bileşiklerdir. Kanser veAH başta olmak üzere pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmakta ve birçok yeni indanon bileşiğinin aktivite çalışmaları yapılmaktadır (Clark ve ark., 1998; Fernandez, 2001; Senaiar ve ark., 2007; Duan ve ark., 2010;).

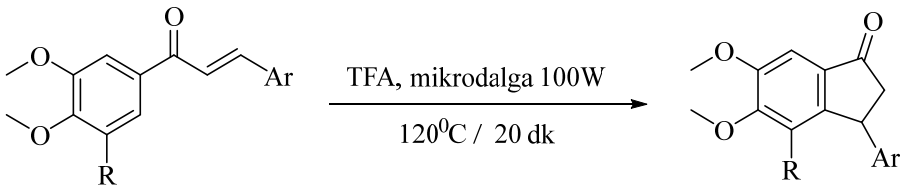
Genel Sentez Yöntemleri

Gevorgyan ve ark. (1999) aromatik aldehitlerle alkinleri, palladyum katalizörü kullanarak DMF içerisinde 60 ˚C'de reaksiyona sokarak indenol türevlerini elde etmişlerdir. Reaksiyon süresini uzatarak indenollerin indanon türevlerine dönüşmesini sağlamışlardır.



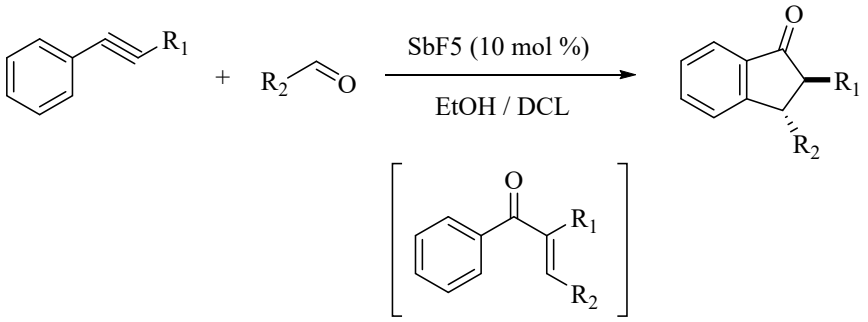
Şekil 13. İndenollerin İndanon Türevlerine Dönüşümü

Lawrence ve ark. (2006) şalkonların kuru TFA ile katalizlendiği mikrodalgada gerçekleştirilen Nazarov siklizasyon tepkimeleri ile indanon türevlerini sentezlemişlerdir.



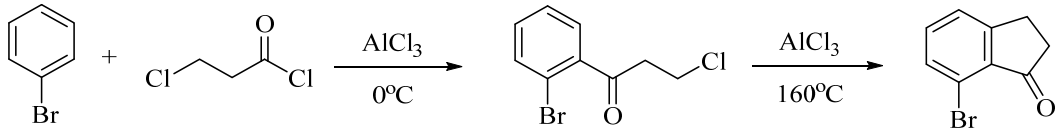
Şekil 14. Şalkon Türevlerinden Nazarov Siklizasyon Tepkimesi ile İndanon Eldesi

Saito ve ark. (2008) fenilalkin türevleri ile aldehitleri, antimon pentaflorür (SbF_5) kullanarak etanol içerisinde reaksiyona sokmuşlardır. Reaksiyon ortamına 90^0C'de diklorometan ilave etmişlerdir. Deneyin 60 ˚C'de yürüdüğünde enon türevlerinin oldukça yüksek verimle edildiğini, 90 ˚C'de devam ettiğinde ise indanon türevlerine dönüşüm olduğunu gözlemlemişlerdir. 90 ˚C'de yürüttükleri reaksiyon sonucunda 2,3-disübstitüe indanon türevlerini elde etmişlerdir.



Şekil 15. 2,3-Disübstitüe İndanon Türevlerinin Sentezi

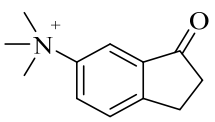
Huang ve ark. (2012) bromobenzeni kloropropiyonil klorür ile $AlCl_3$ katalizörlüğünde reaksiyona sokarak 3-kloro-1-fenilpropan-1-on bileşiğini elde etmişlerdir. Daha sonra bu bileşikten yola çıkarak molekül içi Friedel-Craft alkilasyon reaksiyonu ile indanon sentezini gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 16. Friedel Craft Açilasyonuna Dayanan İndanon Sentezi

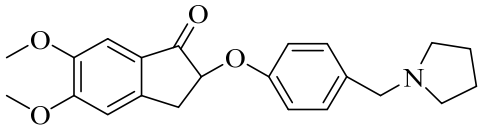
Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş İndanon Türevleri

Hasbun ve ark. (1973) yaptıkları çalışmada bir seri trimetilamonyumfenil keton türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 6-(trimetilamonyum)-2,3-dihidro-*1H*-inden-1-on bileşiğinin K_i=1,6x10^{-7} M değeri ile önemli AChE aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Aynı bileşiğin BChE enzimine karşı aktivitesi ise K_i=6.5x10^{-6} M olarak bulunmuştur.



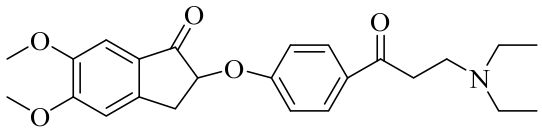
Şekil 17. 6-(Trimetilamonyum)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on

2005 yılında yapılan bir çalışmada AChE inhibitörleri olarak 2-fenoksiindan-1-on türevleri tasarlanıp sentezleri gerçekleştirmiştir. Yapılan *in vitro* AChE aktivitesi çalışması sonucunda 5,6-dimetoksi-2-(4-(pirolidin-1-il-metil)fenoksi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiği IC_{50}=0.05 µM değeri ile en etkili bileşik olarak belirtilmiştir. BChE enzim inhibitör etkisi incelediğinde ilgili bileşiğin IC_{50} değeri 84.3 µM olarak belirtilmiştir (Sheng ve ark., 2005).



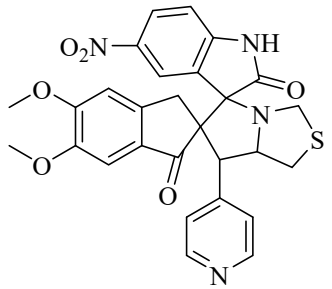
Şekil 18. 5,6-Dimetoksi-2-(4-(pirolidin-1-il-metil)fenoksi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on

Shen ve ark. (2008) bir çalışmalarında AChE inhibitörleri olarak 2-fenoksi-indan-1-on türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan *in vitro* AChE inhibisyon çalışması sonucunda, referans olarak kullanılan donepezilin IC_{50} değeri 0.0268 ± 0.0015 µM iken 2-(4-(3-(dietilamino)propanoil)fenoksi)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiğinin IC_{50} değeri 0.00078 ± 0.00012 µM olarak bulunmuştur. İlgili bileşiğin aktivite çalışmaları sonucunda donepezilden 34 kat daha aktif bulunduğu bildirilmiştir. BChE enzim aktivite testi incelendiğinde aynı bileşiğin inhibisyon potansiyeli IC_{50}=1.520 ± 0.260 µM olarak verilmiştir.



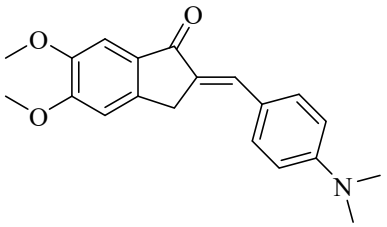
Şekil 19. 2-(4-(3-(Dietilamino)propanoil)fenoksi)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on

Ali ve ark. (2012) yaptıkları bir çalışmalarında sübstitüe 5,6-dimetoksispiro[5.3']-oksindolspiro-[6,3"]-2,3-dihidro-1*H*-inden-1"-on-7-(sübstitüearil)-tetrahidro-1*H*-pirolo[1,2-c][1,3]tiyazol türevlerini tasarlayarak *in vitro* AChE inhibisyon araştırması yapmışlardır. Aktivite çalışmaları neticesinde sentezlenen bileşikler içinde 5,6-dimetoksi-5"-nitro-7'-(piridin-4-il)-7',7'a-dihidro-1'*H*,3'*H*-dispiro[inden-2,6'-pirolo-[1,2-c]tiyazol-5',3"-indolin]-1,2"(3*H*)-dion bileşiğinin AChE enzimine karşı IC_{50} değeri 0.11 ± 0.1µM olarak bulunmuş ve seri içindeki en etkili bileşik olarak belirtilmiştir.



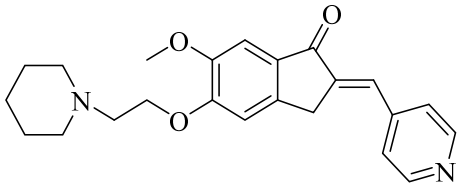
Şekil 20. 5,6-Dimetoksi-5"-nitro-7'-(piridin-4-il)-7',7'a-dihidro-1'*H*,3'*H*-dispiro[inden-2,6'-pirolo-[1,2-c]tiyazol-5',3"-indolin]-1,2"(3*H*)-dion

Jin-Ping ve ark. (2012) gerçekleştirdikleri bir çalışmada yeni donepezil benzeri indanon türevleri sentezlemişlerdir. Biyolojik aktivite çalışmalarında bileşiklerin *in vitro* β-amiloid plakalarına bağlanma potansiyelleri incelenmiş ve çalışma sonucunda 2-(4-(dimetilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-*1H*-inden-1-on bileşiğinin 0.016 μM K_i değeri ile en yüksek affiniteye sahip olduğu belirtilmiştir.



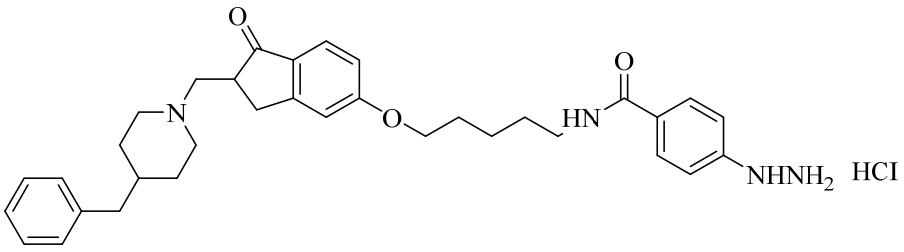
Şekil 21. 2-(4-(Dimetilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on

Meng ve ark. (2012) bir çalışmada donepezili referans alarak tasarladıkları indanon türevlerinin antikolinesteraz aktivitelerini araştırmışlardır. *İn vitro* AChE test sonuçlarına göre 6-metoksi-5-(2-(piperidin-1-il)etoksi)-2-(piridin-4-il-metilen)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiğinin IC_{50} değerinin 0,0018 ± 0,00007 μM olarak bulunduğu belirtilerek seri içindeki en etkili inhibitör olduğu bildirilmiştir. Yapılan *in vitro* BChE aktivite testinde ise ayni bileşiğin IC_{50} değeri 9.5 ± 0.241 μM olarak bulunmuştur.



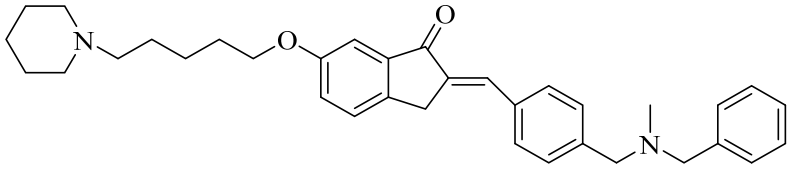
Şekil 22. 6-Metoksi-5-(2-(piperidin-1-il)etoksi)-2-(piridin-4-il-metilen)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on

2012 yılında yürütülen bir çalışmada, donepezil-hidrazinonikotinamit hibrid türevleri sentezlenip biyolojik etkileri araştırılmıştır. AChE inhibisyon çalışmaları sonucunda *N*-(5-((2-((4-benzilpiperidin-1-il)metil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oksi)fenil)-4-hidrazinilbenzamit bileşiğinin 1.087×10^{-5} μM IC_{50} değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. BChE enzim aktivite çalışmaları neticesinde ise ilgili bileşiğin IC_{50} değerinin 2.659×10^{-3} μM olduğu belirtilmiştir (Zurek ve ark., 2012).



Şekil 23. *N*-(5-((2-((4-Benzilpiperidin-1-il)metil)-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)oksi)fenil)-4-hidrazinil benzamit

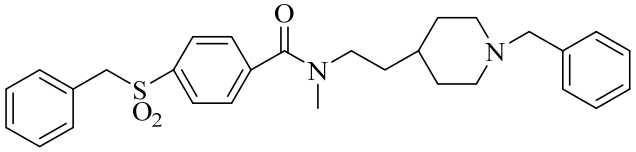
Rampa ve ark. (2015) bir çalışmalarında AChE inhibisyon potansiyellerini araştırmak üzere bir seri 2-(4-((benzil-metilamino)metil)benziliden)-6-(sübstitüe-pentiloksi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on hibrid türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan biyolojik etki çalışmalarına göre seri içerisinde 2-(4-((benzil-metilamino)metil)benziliden)-6-((5-(piperidin-1-il)pentil)oksi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiğinin IC_{50} değeri 0,20 ± 0,02 μM olarak bulunmuştur.



Şekil 24. 2-(4-((Benzil-metilamino)metil)benziliden)-6-((5-(piperidin-1-il)pentil)oksi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on

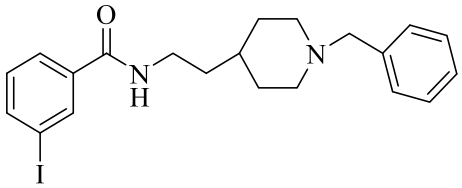
Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Piperidin Türevleri

Sugimoto ve ark. (1990) tarafından yapılan bir çalışmada 1-benzil-4-[2-(*N*-benzoi1amino)etil]piperidin türevlerinin antikolinesteraz etkileri araştırılmıştır. Aktivite çalışmasında, serinin en etkili bileşiği, *N*-(2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil)-4-(benzilsülfonil)-*N*-metilbenzamit'in, AChE'ı, BchE'a oranla 18000 kat daha fazla inhibe ettiği rapor edilmiştir. Bu bileşiğin AChE enzimine karşı inhibisyon potansiyeli 0.00056 μM IC_{50} değeri ile belirtilmiştir.



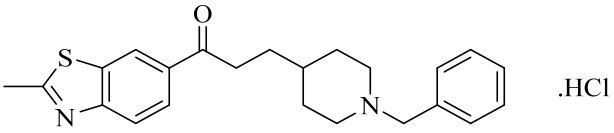
Şekil 25. *N*-(2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)-4-(benzilsülfonil)-*N*-metilbenzamit

Efange ve ark. (1993) bir seri *N*-2-(4-piperidil)etilbenzamit türevi sentezlemişlerdir. Yapılan *in vitro* AChE aktivite çalışmaları sonuçlarına göre *N*-(2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil)-3-iyodobenzamit bileşiğinin AChE enzim inhibisyon potansiyeli (IC_{50} = 0,4 ± 0.04 μM) oldukça yüksek bulunmuştur.



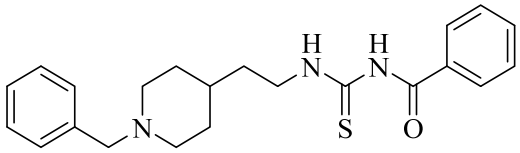
Şekil 26. *N*-(2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)-3-iyodobenzamit

Nagel ve ark. (1995) yaptıkları bir çalışmada bir seri 1-heteroaril-3-(1-benzil-4-piperidinil)propan-1-on türevlerini sentezleyerek antikolinesteraz etkilerini araştırmışlardır. *İn vitro* enzim inhibisyon çalışmaları neticesinde 3-(1-benzilpiperidin-4-il)-1-(2-metilbenzotiyazol-6-il)propan-1-on hidroklorür bileşiğinin, güçlü ve selektif AChE inhibitörü olduğu tespit edilmiş ve çalışmanın en aktif bileşiği olarak rapor edilmiştir. Bu bileşiğin AChE inhibisyon potansiyeli 0.0068± 0.0014 μM IC_{50} değeri ile belirtilirken BChE enzim aktivitesi ise IC_{50}=3.4 ± 1.4 μM olarak belirtilmiştir.



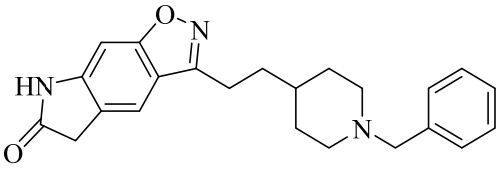
Şekil 27. 3-(1-Benzilpiperidin-4-il)-1-(2-metilbenzotiyazol-6-il)propan-1-on hidroklorür

Vidaluc ve ark. (1995) tarafından yürütülen bir çalışmada 1-[(2-aminoetoksi)alkil]-3-aril(tiyo)üre bileşiklerinin AChE inhibitörü etkinlikleri araştırılmıştır. Yapılan *in vitro* enzimatik testler sonucuna göre *N*-benzoil-*N*'-[2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil]tiyoüre bileşiğinin seri içerisindeki en güçlü ve selektif etkili bileşik olduğu rapor edilmiştir. Bu bileşiğin AChE enzimine karşı inhibisyonu 0.006 µM IC_{50}, değeri ile ifade edilmiştir.



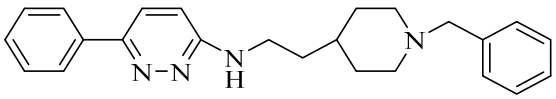
Şekil 28. *N*-Benzoil-*N*'-[2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil]tiyoüre

1995 yılında yürütülen bir çalışmada AH'ye karşı etkinliği araştırılmak üzere izoksazol halka sistemini içeren bir seri *N*-benzilpiperidin türevi sentezlenmiştir. Biyolojik etki çalışmaları neticesinde 3-(2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil)-5,7-dihidro-6*H*-izoksazol[4,5-f]indol-6-on bileşiğinin selektif AChE inhibitörü olduğu saptanmıştır. İlgili bileşiğin AChE enzim inhibisyonu IC_{50}=0.00033 ± 0.00099 µM değeri ile ifade edilmiştir (Villalobos ve ark., 1995).



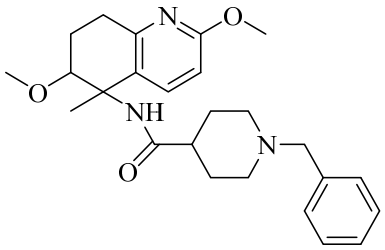
Şekil 29. 3-(2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)-5,7-dihidro-6*H*-izoksazol[4,5-f]indol-6-on

Contreras ve ark. (1999) yaptıkları bir çalışmada aminopiridazin türevlerinin antikolinesteraz aktivitelerini incelemeyi amaçlamışlardır. *İn vitro* biyolojik etki çalışmaları sonucuna göre seri içerisinde, yapısında piperidin halka sistemi olan *N*-(2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil)-6-fenilpiridazin-3-amin bileşiği en aktif bileşik olarak görülmüştür. İlgili bileşiğin AChE enzimine karşı inhibisyonu IC_{50}=0.12 ± 0.01 µM değeri ile belirtilmişken, BChE enzimine kaşı aktivitesi ise IC_{50}=0.70 ± 0.03 µM olarak belirtilmiştir. Yapılan çalışmada, piperidin halka sisteminin kolinesteraz aktivitesi üzerinde aktiviteyi geliştirici etkisinin olduğu rapor edilmiştir.



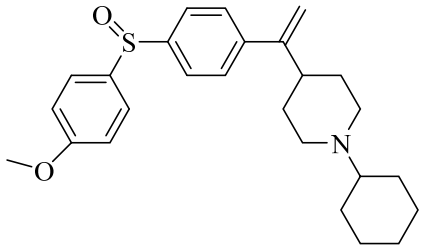
Şekil 30. *N*-(2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)-6-fenilpiridazin-3-amin

1999 yılında gerçekleştirilen AChE inhibisyonu çalışmasında, sentezi gerçekleştirilen bileşik serisi içinde 1-benzil-*N*-(2,6-dimetoksi-5-metil-5,6,7,8-tetrahidrokinolin-5-il)piperidin-4-karboksamit bileşiğinin *in vitro* AChE enzim inhibisyon potansiyeli araştırılmıştır. İlgili bileşik, AChE enzimi üzerinde 17.2 μM IC_{50} değeri ile serinin en yüksek aktivite gösteren bileşiği olarak tespit edilmiştir (Zeng ve ark., 1999).



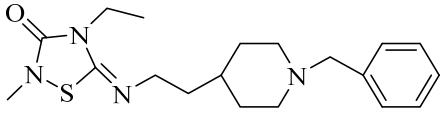
Şekil 31. 1-Benzil-*N*-(2,6-dimetoksi-5-metil-5,6,7,8-tetrahidrokinolin-5-il)piperidin-4-karboksamit

Billard ve ark. (2000) yaptıkları bir çalışmada bazı difenilsülfonpiperidin türevlerini sentezleyerek antikolinerjik etkilerini araştırmışlardır. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler arasında 1-siklohekzil-4-(1-(4-((4-metoksifenil)sülfinil)fenil)vinil)piperidin bileşiğinin 0.000057 μM K_i değeri ile en aktif AChE inhibitörü olarak bulunduğu rapor edilmiştir.



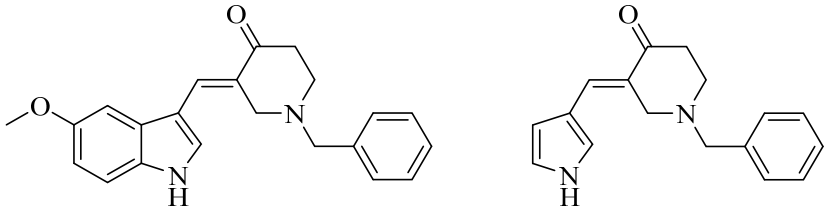
Şekil 32. 1-Siklohekzil-4-(1-(4-((4-metoksifenil)sülfinil)fenil)vinil)piperidin

Martinez ve ark. (2000) bir çalışmalarında AChE inhibitörleri olarak *N*-benzilpiperidin yapısını içeren 1,2,4-tiyadiazolidinon türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan *in vitro* AChE test sonuçları incelendiğinde 4-etil-5-[imino-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]etil]-2-metil-1,2,4-tiyadiazolidin-3-on bileşiğinin IC_{50} değeri 0.14 ± 0.02 μM olarak tespit edilmiştir. Aynı bileşiğin BChE enzimine karşı aktivitesi ise IC_{50}=8.55±0.43 μM değeri ile bildirilmiştir.



Şekil 33. 4-Etil-5-[imino-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]etil]-2-metil-1,2,4-tiyadiazolidin-3-on

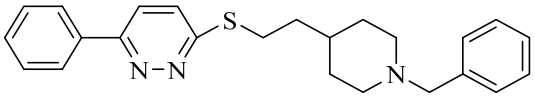
Andreani ve ark. (2001) yaptıkları bir çalışmada donepezilden yola çıkarak tasarladıkları (1-benzil-4-oksopiperidin-3-iliden)metilindol ve pirollerin türevlerini sentezleyerek antikolinesteraz etkilerini araştırmışlardır. *İn vitro* enzimatik test sonucuna göre seri içindeki 1-benzil-3-((5-metoksi-1*H*-indol-3-il)metilen)-piperidin-4-on (a) ve 3-((1*H*-pirol-3-il)metilen)1-benzilpiperidin-4-on (b) bileşiklerinin 6 ± 2 μM IC_{50} değeri ile AChE enzimi üzerinde selektif ve yüksek derecede inhibe edici etki gösterdiği rapor edilmiştir.



(a) (b)

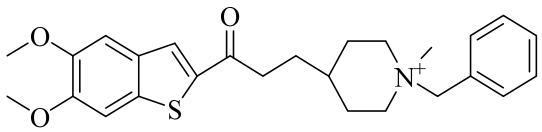
Şekil 34. 1-Benzil-3-((5-metoksi-1*H*-indol-3-il)metilen)-piperidin-4-on (a) ve 3-((1*H*-pirol-3-il)metilen)1-benzilpiperidin-4-on (b)

Contreras ve ark. (2001) gerçekleştirdikleri bir çalışmalarında piridazin ve piperidin halka sistemlerinin antikolinesteraz aktiviteye katkılarını incelemek üzere 3-[2-(1-benzilpiperidin-4-il)etilamino]piridazin türevlerini sentezlemişlerdir. Biyolojik etki çalışmaları incelendiğinde, seri içindeki 3-((2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil)tiyo)-6-fenilpiridazin bileşiğinin *in vitro* AChE enzim aktivitesi IC_{50}=0.063±0.003 µM değeri ile BChE enzim aktivitesi ise IC_{50}=0.48±0.01 µM değeri ile belirtilmiştir.



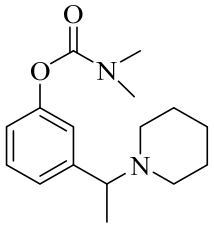
Şekil 35. 3-((2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)tiyo)-6-fenilpiridazin

2002 yılında yürütülen bir çalışmada E2020 analoğu kuarterner amin tuzlarının nöromüsküler bloğu bozmaya yönelik AChE inhibitörü etkileri araştırmıştır. Bazı benzil piperidinum ve benzil piridinum kuarterner tuzları sentez edilmiş ve vekuronyum ile nöromüsküler bloğu bozmaya yönelik aktiviteleri ve AChE enzimi üzerindeki inhibisyon etkileri incelenmiştir. Seri içerisinde 1-benzil-4-(3-(5,6-dimetoksibenzotiyofen-2-il)-3-oksopropil)-1-metilpiperidinyum bileşiği 0,008 µM IC_{50} değeri ile seri içerisindeki en etkili AChE enzim inhibitörü olarak rapor edilmiştir (Clark ve ark., 2002).



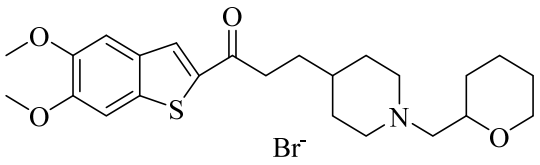
Şekil 36. 1-Benzil-4-(3-(5,6-dimetoksibenzotiyofen-2-il)-3-oksopropil)-1-metilpiperidinyum

Mustazza ve ark. (2002) yaptıkları bir çalışmada rivastigminden yola çıkarak yeni fenilkarbamat türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini araştırmışlardır. Biyolojik etki çalışmaları sonucunda seri içindeki 1-[1-(3-dimetilkarbamoiloksifenil)etil]piperidin bileşiğinin 0.007 µM IC_{50} değeri ile AChE enzimine karşı en aktif bileşik olduğu belirtilmiştir. İlgili bileşiğin BChE enzim inhibisyonu ise IC_{50}=0.008 µM olarak belirtilmiştir.



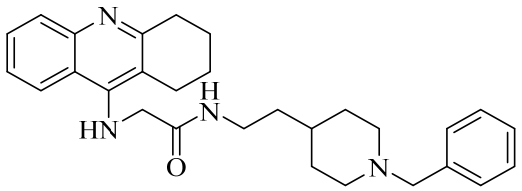
Şekil 37. 1-[1-(3-Dimetilkarbamoiloksifenil)etil]-piperidin

Palin ve ark. (2002) bir çalışmalarında 1-(5,6-dimetoksibenzotiyofen-2-il)-3-(1-sübstitüe piperidinyum-4-il)propan-1-on türevlerini sentezlemişlerdir. *İn vitro* AChE aktivite çalışması neticesinde seri içindeki bileşiklerden 1-(5,6-dimetoksibenzotiyofen-2-il)-3-(1-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)piperidinyum-4-il)propan-1-on türevinin IC_{50} değerinin 0.028 µM olduğu tespit edilmiştir.



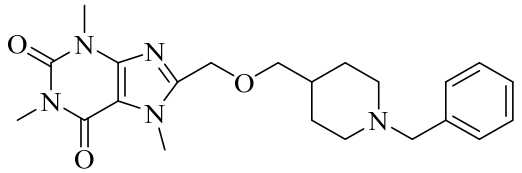
Şekil 38. 1-(5,6-Dimetoksibenzotiyofen-2-il)-3-(1-sübstitüe piperidinyum-4-il)propan-1-on

Shao ve ark. (2004) yaptıkları bir çalışmada antikolinesteraz aktivitelerini araştırmak üzere takrin-donepezil hibrid bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bileşiklerin *in vitro* biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi sonucunda *N*-(2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil)-2-((1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-il)amino)asetamit bileşiği 0.006±0.007 µM IC_{50} değeri ile seri içerisindeki en aktif AChE inhibitör bileşik olarak bulunmuştur. Bu bileşiğin BChE enzimine karşı inhibisyon potansiyeli ise IC_{50}=0.076±0.0082 µM değeri ile verilmiştir.



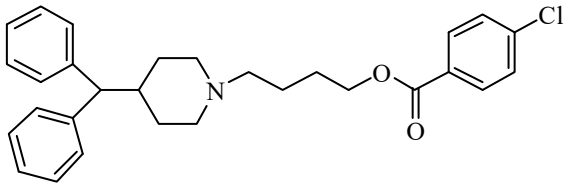
Şekil 39. *N*-(2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil)-2-((1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-il)amino)asetamit

Rodrıiguez-Franco ve ark. (2005) bir çalışmalarında *N*-benzilpiperidin/purin türevlerinin AChE ve BChE enzimleri üzerine dual inhibisyonlarını araştırmak üzere yeni bir seri bileşik sentezlemişlerdir. Kolinesteraz enzim aktivite çalışmalarına bakıldığında 1-benzil-4-[(1,3,7-trimetil-2,6-diokso-1,2,3,6-tetrahidropurin-8-il)-metoksimetil]-piperidin bileşiğinin AChE enzimine karşı IC_{50} değeri 0.75 ± 0.03 µM iken BChE enzimine karşı ise IC_{50} değeri 2.50 ± 0.09 µM olarak bulunmuştur.



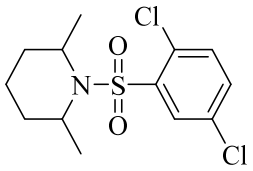
Şekil 40. 1-Benzil-4-[(1,3,7-trimetil-2,6-diokso-1,2,3,6-tetrahidropurin-8-il)-metoksimetil]-piperidin

Kwon ve ark. (2007) bir çalışmalarında AChE ve BChE dual inhibisyon aktivitelerini araştırmak üzere yeni bir seri piperidin türevi sentezlemişlerdir. Yapılan biyolojik etki çalışmaları neticesinde seri içerisindeki 4-[4-(benzhidriloksi)piperidino]butil-4-klorobenzoat bileşiğinin 0.32 ± 0.12 µM IC_{50} değeri ile en yüksek AChE inhibisyonu yaptığı belirtilmiştir. Aynı bileşiğin BChE enzimine karşı aktivitesi ise 38.4 ± 3.72 µM IC_{50} değeri ile belirtilmiştir.



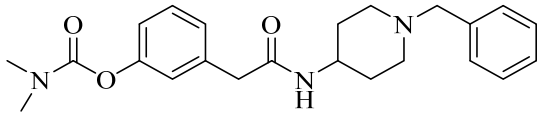
Şekil 41. 4-[4-(Benzhidriloksi)piperidino]butil-4-klorobenzoat

2009 yılında yapılan bir çalışmada AChE inhibitör etkilerini araştırmak üzere 2,6-dimetilpiperidin türevleri sentezlenmiştir. *İn vitro* AChE aktivitesi araştırmasına göre 1-((2,5-diklorofenil)sulfonil)-2,6-dimetilpiperidin bileşiğinin 0.081 ± 0.007 µM IC_{50} değeri ile sentezlenen bileşikler arasında en etkili inhibitör olduğu belirtilmiştir (Girisha ve ark., 2009).



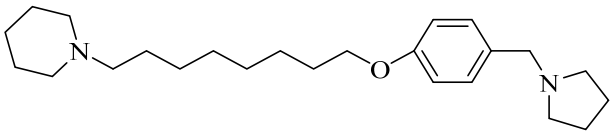
Şekil 42. 1-((2,5-Diklorofenil)sulfonil)-2,6-dimetilpiperidin

Wieckowska ve ark. (2010) gerçekleştirdikleri bir çalışmada *N*-benzilpiperidin ve *N*-benzilpiperazin yapıları ile alkil-arilkarbamat türevlerini sentezlemişlerdir. AChE enzim aktivite çalışması sonucunda 3-(2-((1-benzilpiperidin-4-il)amino)-2-oksoetil)fenildimetilkarbamat bileşiğinin 100 µM konsantrasyonda, %50.45±0.49 değeri ile en yüksek inhibisyona sahip olduğu bildirilmiştir. Bu bileşiğin aynı konsantrasyonda BChE enzimine karşı inhibisyonu ise % 82.13 ± 0.57 olarak bulunmuştur.



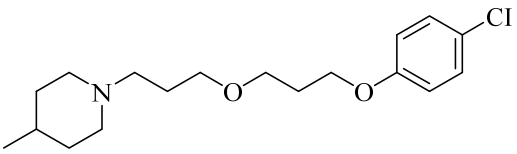
Şekil 43. 3-(2-((1-Benzilpiperidin-4-il)amino)-2-oksoetil)fenildimetilkarbamat

Yu ve ark. (2010) bir çalışmalarında 4-hidroksibenzaldehitten yola çıkarak yeni kolinesteraz inhibitörleri sentezlemişlerdir. Aktivite çalışmaları neticesinde 1-(8-(4-(pirolidin-1-il-metil)fenoksi)oktil)piperidin bileşiğinin 0,022 µM IC_{50} değeri ile seri içindeki en etkili AChE inhibitör olduğu belirtilmiştir. Bu bileşiğin BChE inhibisyon değeri ise IC_{50}=0.0086 µM olarak bulunmuştur.



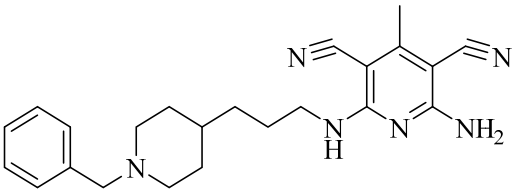
Şekil 44. 1-(8-(4-(Pirolidin-1-il-metil)fenoksi)oktil)piperidin

Bajda ve ark. (2012) bir çalışmada piperidin ve homopiperidindieter türevleri sentezlemişler ve *in vitro* kolinesteraz enzim inhibisyon potansiyellerini incelemişlerdir. Seri içerisindeki 1-(3-(3-(4-klorofenoksi)propoksi)propil)-4-metilpiperidin bileşiğinin 100 μM konsantrasyonda %72,62 oranında AChE inhibisyonu yaptığı ve BChE enzim üzerinde ise 7.26 μM IC_{50} değerine sahip olduğu belirtilmiştir.



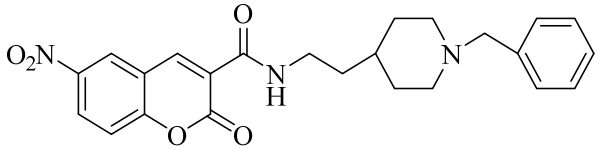
Şekil 45. 1-(3-(3-(4-Klorofenoksi)propoksi)propil)-4-metilpiperidin

Samadi ve ark. (2012) sundukları bir çalışmada piperidin ve piridin yapılarını taşıyan yeni antikolinesteraz türevler sentezlemişlerdir. Yapılan AChE enzimatik çalışmalara bakıldığında sentezlenen bileşikler arasında 2-amino-6-((3-(1-benzilpiperidin-4-il)propil)amino)-4-metilpiridin-3,5-dikarbonitril bileşiğinin AChE enzimi üzerinde IC_{50} değerinin 0.0094± 0.0004 μM, BChE enzimi üzerinde ise IC_{50}=6.6 ± 0.7 μM olduğu tespit edilmiştir.



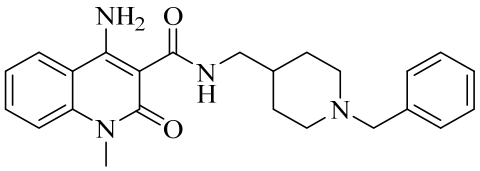
Şekil 46. 2-Amino-6-((3-(1-benzilpiperidin-4-il)propil)amino)-4-metilpiridin-3,5-dikarbonitril

Asadipour (2013) bir çalışmasında, *N*-benzilpiperidin yapısından yola çıkarak yeni bir seri kumarin-3-karboksamit türevlerini sentezlemiş ve AChE enzimine karşı inhibisyon potansiyellerini incelemişdir. Yapılan AChE test sonuçlarına göre seri içindeki *N*-[2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil]-6-nitro-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksamit bileşiğinin IC_{50} değeri 0.0003 μM iken referans ilaç donepezilin IC_{50} değeri 0.014 μM olarak bulunmuştur. Aktivite çalışmaları neticesinde ilgili bileşiğin donepezile oranla 46 kat daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Bu bileşiğin BChE enzimine karşı gösterdiği aktivite ise 7.9 μM IC_{50} değeri ile verilmiştir.



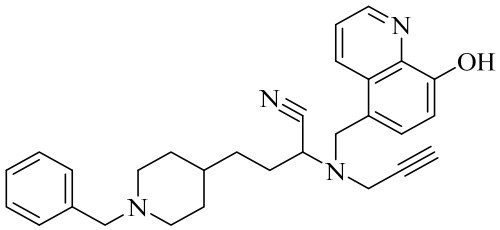
Şekil 47. *N*-[2-(1-Benzilpiperidin-4-il)etil]-6-nitro-2-okso-2*H*-kromen-3-karboksamit

Pudlo ve ark. (2014) yaptıkları bir çalışmada yeni AChE inhibitörleri olarak kinolin ve benzilpiperidin yapılarının yer aldığı bir seri bileşik sentezleyip kolinesteraz aktivitelerini araştırmışlardır. *İn vitro* enzim inhibisyon çalışmalarına bakıldığında 4-amino-*N*-((1-benzilpiperidin-4-il)metil)-1-metil-2-okso-1,2-dihidrokinolin-3-karboksamit bileşiğinin AChE enzim inhibisyonu, 0.38 ± 0.07 μM IC_{50} değeri ile, BuChE enzim inhibisyonu ise 1.14 ± 0.17 μM IC_{50} değeri ile verilmiştir.



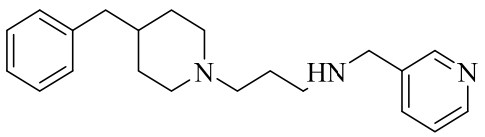
Şekil 48. 4-Amino-*N*-((1-benzilpiperidin-4-il)metil)-1-metil-2-okso-1,2-dihidrokinolin-3-karboksamit

Wang ve ark. (2014) gerçekleştirdikleri bir çalışmada donepezil, propargilamin ve 8 hidroksi kinolin yapılarından yola çıkarak tasarladıkları hibrid türevlerin *in vitro* kolinesteraz enzim aktivitesini araştırmışlardır. Biyolojik etki çalışmaları neticesinde AChE inhibisyon potansiyeli en yüksek bileşik olarak 4-(1-benzilpiperidin-4-il)-2-(((8-hidroksikinolin-5-il)metil)(prop-2-in-1-il)amino)bütannitril IC_{50}=1.8±0.1µM değeri ile belirtilmiştir. Bu bileşiğin BChE enzim inhibisyon değeri ise IC_{50}=1.6± 0.2 µM olarak bulunmuştur.



Şekil 49. 4-(1-Benzilpiperidin-4-il)-2-(((8-hidroksikinolin-5-il)metil)(prop-2-in-1-il)amino)bütannitril

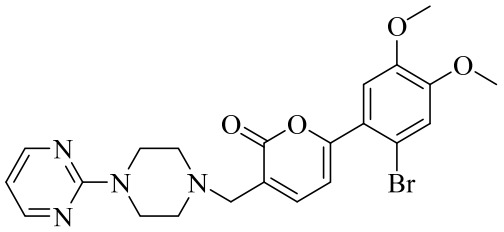
Meena ve ark. (2015) yaptıkları bir çalışmada AH'nin tedavi amacıyla yeni piperidin-piperazin serisi bileşikler sentezlemişlerdir. *İn vitro* enzim inhibisyon çalışması neticesinde 3-(4-benzilpiperidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)propan-1-aminbileşiği 2.13 ± 1.45 µM IC_{50} değeri ile AChE üzerine en etkili bileşik olarak bulunmuştur. Aynı bileşiğin BChE enzim aktivitesi ise IC_{50}=81.70 ± 3.37 µM olarak bulunmuştur.



Şekil 50. 3-(4-Benzilpiperidin-1-il)-*N*-(piridin-3-il-metil)propan-1-amin

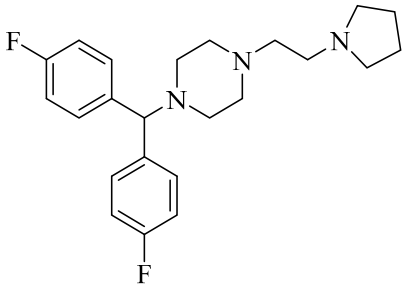
Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Piperazin Türevleri

Jiang ve ark. (2005) 6-(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)-3-substitüe-2*H*-piran-2-on türevlerini sentezleyip AChE inhibisyon potansiyellerini incelemişlerdir. Yapılan in vitro enzimatik çalışmalara göre 6-(2-bromo-4,5-dimetoksifenil)-3-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-piran-2-on bileşiğinin 0,04 mg/mL konsantrasyonda %68,4 oranında inhibisyon gösterdiği bildirilmiştir.



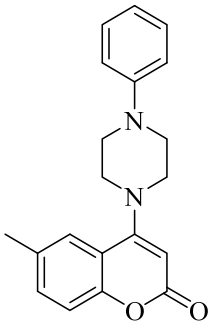
Şekil 51. 6-(2-Bromo-4,5-dimetoksifenil)-3-((4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)metil)-2*H*-piran-2-on

Sadashiva ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada antikolinesteraz aktivitelerini araştırmak üzere 1-[bis(4-florofenil)-metil]piperazin türevlerini sentezlemişlerdir. *İn vitro* enzimatik aktivite çalışmaları neticesinde 1-(bis-(4-florofenil)metil)-4-(2-(pirolidin-1-il)etil)piperazinbileşiğinin 0.0176 μM IC_{50} değerine sahip olduğu bildirilmiştir.



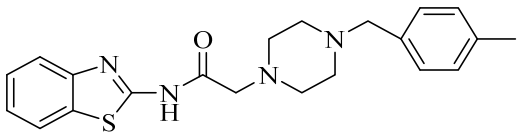
Şekil 52. 1-(Bis-(4-florofenil)metil)-4-(2-(pirolidin-1-il)etil)piperazin

Xiang ve ark .(2008) antikolinesteraz aktivitelerini araştırmak üzere yeni kumarin analoğu bileşikler sentezlemişlerdir. Biyolojik etki çalışmalarına bakıldığında, sentezlenen bileşikler arasında 6-metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)-*2H*-kromen-2-on bileşiğinin 4.5 ± 0.03 μM IC_{50} değeri ile en etkili bileşik olduğu saptanmıştır.



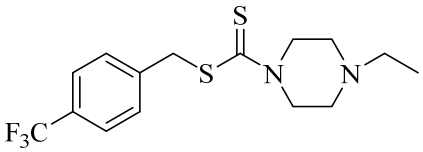
Şekil 53. 6-Metil-4-(4-fenilpiperazin-1-il)-2*H*-kromen-2-on

Demir-Özkay ve ark. (2012) 2-aminobenzotiyazolden hareketle sentezledikleri benzotiyazol-piperazin türevlerinin *in vivo* şartlarda deneysel Alzheimer modeli üzerindeki etkilerini araştırmışlar, *in vitro* şartlarda ise antikolinesteraz aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan *in vitro* enzimatik çalışmalar sonucuna göre *N*-(benzotiyazol-2-il)-2-(4-(4-metilbenzil)piperazin-1-il)asetamit bileşiğinin AChE enzimi üzerindeki IC_{50} değeri 0.061± 0,0044 μM iken, BChE enzimi üzerindeki IC_{50} değeri 8.74± 0.36 μM olarak bulunmuştur.



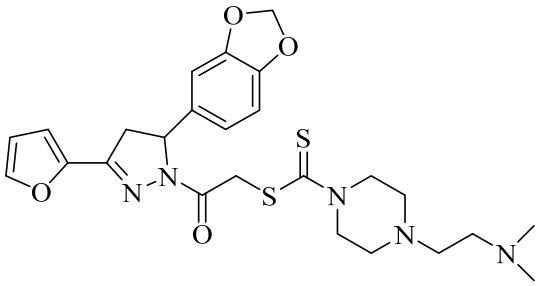
Şekil 54. *N*-(Benzotiyazol-2-il)-2-(4-(4-metilbenzil)piperazin-1-il)asetamit

Altıntop ve ark. (2013a) kolinesteraz inhibitörleri olarak bir seri ditiyokarbamat türevi sentezleyip *in vitro* AChE ve BChE dual inhibisyonunu incelemişlerdir. Yapılan enzimatik testler sonucuna göre 4-(triflorometil)benzil-4-etilpiperazin-1-karboditiyoat bileşiğinin 0,53±0,001 μM IC_{50} değeri ile en etkili AChE inhibitörü olduğu belirtilmiştir. Aynı bileşiğin BChE enzimi üzerine etkisi ise 3.64 ± 0.072 μM IC_{50} değeri ile belirtilmiştir.



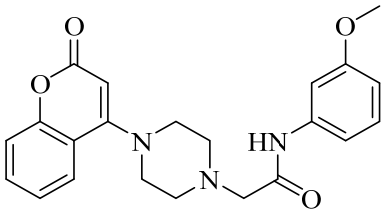
Şekil 55. 4-(Triflorometil)benzil-4-etilpiperazin-1-karboditiyoat

Altıntop ve ark. (2013b) bir çalışmalarında pirazolin yapısı taşıyan yeni ditiyokarbamat türevleri sentezlemiş ve kolinesteraz aktivitelerini araştırmışlardır. Yapılan in vitro biyoaktivite çalışmaları neticesinde seri içindeki 1-[[(4-(2-dimetilaminoetil)piperazin-1-il)-tiyokarbamoiltiyo]asetil]-3-(2-furil)-5-(3,4-metilendioksifenil)-2-pirazolin bileşiğinin hem AChE enzimi üzerinde hem de BChE enzimine karşı en etkili bileşik olduğu belirtilmiştir. Bu bileşiğin AChE enzimine karşı 0.72 ± 0.06 μg/mL'lik inhibitör aktivite gösterdiği, BChE enzimi üzerinde ise 7.46 ± 0.83 μg/mL'lik inhibitör aktivite oluşturduğu tespit edilmiştir.



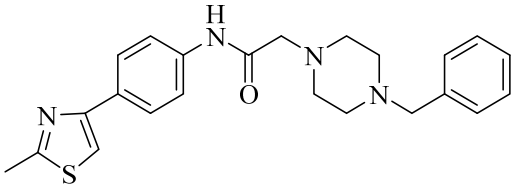
Şekil 56. 1-[[(4-(2-Dimetilaminoetil)piperazin-1-il)-tiyokarbamoiltiyo]asetil]-3-(2-furil)-5-(3,4-metilendioksifenil)-2-pirazolin

Modh ve ark. (2013) AChE inhibitörleri olarak kumarin-piperazin türevlerini sentezlemişlerdir. AChE inhibisyon çalışmaları neticesinde sentezlenen bileşikler arasında *N*-(3-metoksifenil)-2-(4-(2-okso-2*H*-kromen-4-il)piperazin-1-il)asetamit bileşiğinin 4,9 μg/mol IC_{50} değeri ile en iyi enzim inhibisyonu gösteren bileşik olduğu belirtilmiştir.



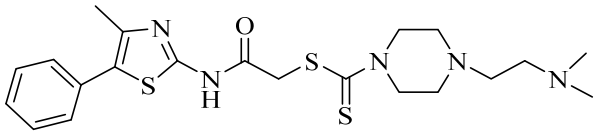
Şekil 57. *N*-(3-Metoksifenil)-2-(4-(2-okso-2*H*-kromen-4-il)piperazin-1-il)asetamit

Yurttaş ve ark. (2013) bir çalışmada bir seri yeni tiyazol-piperazin bileşiklerini sentezleyerek AChE ve BChE enzim aktivitesini incelemeyi amaç edinmişlerdir. Yapılan *in vitro* enzimatik çalışmalar sonucunda referans olarak kullanılan donepezilin IC_{50} değeri 0.054 µM bulunurken, seri içindeki 2-(4-benzilpiperazin-1-il)-*N*-(4-(2-metiltiyazol-4-il)-fenil)asetamit bileşiğinin IC_{50} değeri 0.011 µM olarak bulunmuştur ve en iyi aktiviteye sahip bileşik olduğu bildirilmiştir. İlgili bileşiğin BChE enzimine karşı ise düşük etki gösterdiği belirtilmiştir.



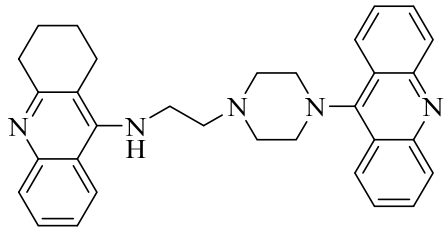
Şekil 58. 2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-*N*-(4-(2-metiltiyazol-4-il)-fenil)asetamit

Gundogdu-Karaburun (2014) 2-amino-4-metil-5-sübstitüe tiyazolden hareketle yeni ditiyokarbamat-tiyazol türevlerini sentezleyip biyolojik aktivitelerini araştırmıştır. Antilkolinesteraz aktivite çalışması sonucunda 2-((4-metil-5-feniltiyazol-2-il)amino)-2-oksoetil-4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-karboditiyoat bileşiği 1 µM konsantrasyonda % 86.40±0.25 oranında AChE inhibisyonu göstermiştir.



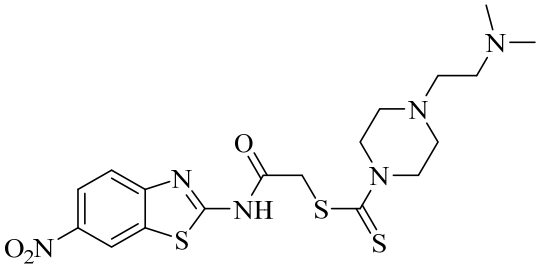
Şekil 59. 2-((4-Metil-5-feniltiyazol-2-il)amino)-2-oksoetil-4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-karboditiyoat

Hamulakova ve ark. (2014) yaptıkları bir çalışmada piperazin ve tiyoüre gruplarını bağlayıcı yapı olarak kullanarak takrin/akridin türevlerini antikolinesteraz inhibitörleri olarak tasarlamışlardır. *İn vitro* AChE ve BChE enzim inhibisyon çalışmaları sonucunda *N*-(2-(4-(akridin-9-il)piperazin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-amin bileşiğinin 0.003±0.0006 µM IC_{50} değeri ile seri içinde dikkat çekici AChE enzim aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Aynı bileşiğin BChE enzim inhibisyon potansiyeli ise IC_{50}=0.02±0.003 µM değeri ile belirtilmiştir.



Şekil 60. ***N*****-(2-(4-(Akridin-9-il)piperazin-1-il)etil)-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-amin**

Mohsen ve ark. (2015) tarafından yürütülen bir çalışmada AChE inhibitörleri olarak benzotiyazol yapısını içeren yeni piperazin ditiyokarbamat türevleri sentezlenmiştir. Yapılan *in vitro* AChE enzimatik çalışmaları sonucuna göre, sentezlenen bileşikler arasında 2-((6-nitrobenzotiyazol-2-il)amino)-2-oksoetil-4-(2-(dimetilamino)etil) piperazin-1-karboditiyoat bileşiğinin 4.27 ± 0.76 μM IC_{50} değeri ile en güçlü AChE enzim inhibisyonu yaptığı rapor edilmiştir.



Şekil 61. 2-((6-Nitrobenzotiyazol-2-il)amino)-2-oksoetil-4-(2-(dimetilamino)etil) piperazin-1-karboditiyoat

GEREÇLER

Kullanılan Maddeler

2-Aminobenzotiyazol	:	Acros, Almanya
2-Amino-6-metilbenzotiyazol	:	Sigma-Aldrich, Almanya
2-Amino-6-metoksibenzotiyazol	:	TCI, Almanya
2-Amino-6-florobenzotiyazol	:	Sigma-Aldrich, Almanya
2-Amino-6-klorobenzotiyazol	:	Sigma-Aldrich, Almanya
2-Amino-6-nitrobenzotiyazol	:	Sigma-Aldrich, Almanya
2-Amino-5,6-dimetoksibenzotiyazol	:	Sigma-Aldrich, Almanya
Anilin	:	Merck, Almanya
4-Metilanilin	:	Merck, Almanya
4-Metoksianilin	:	Merck, Almanya
4-Floroanilin	:	Merck, Almanya
4-Kloroanilin	:	Merck, Almanya
4-Nitroanilin	:	Merck, Almanya
3,4-Dimetoksianilin	:	Merck, Almanya
Tetrahidrofuran	:	Merck, Almanya
Trietilamin	:	Merck, Almanya
Kloroasetil klorür	:	Merck, Almanya
Etanol	:	Tekim, Türkiye
5,6-Dimetoksi-2-(piperidin-4-il-metil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on	:	Sigma, Almanya
Aseton	:	Merck, Almanya
Potasyum karbonat	:	Merck, Almanya
4-Florobenzaldehit	:	Merck, Almanya
Dimetilformamit	:	Merck, Almanya
1-Metilpiperazin	:	Merck, Almanya
1-Etilpiperazin	:	Merck, Almanya
2-(1-Piperazinil)-etanol	:	Merck, Almanya
1-[2-(Dimetilamino)etil]-piperazin	:	Fluka, Almanya
1-[3-(Dimetilamino)propil]-piperazin	:	Fluka, Almanya
1-Fenilpiperazin	:	Merck, Almanya
Pirolidin	:	Merck, Almanya

4-(Dietilamino)benzaldehit	:	Acros, Belçika
Potasyum hidroksit	:	Sigma, Almanya
Metanol	:	Merck, Almanya
5-Metoksi-1-indanon	:	Sigma-Aldrich, Almanya
6-Metoksi-1-indanon	:	Sigma-Aldrich, Almanya
5,6-Dimetoksi-1-indanon	:	Sigma-Aldrich, Almanya
Kloroform	:	Merck, Almanya
Eter	:	Merck, Almanya
Petrol eteri	:	Merck, Almanya
Etilasetat	:	Merck, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	:	Merck, Almanya
DMSO-d_6	:	Merck, Almanya
AChE-E.C.3.1.1.7, electric eel	:	Sigma, Almanya
BChE-E.C. 3.1.1.8, equine serum	:	Sigma, Almanya
Jelatin	:	Sigma-Aldrich, Almanya
Asetiltiyokolin iyodür (ATC)	:	Fluka, Almanya
Bütiriltiyokolin iyodür (BTC)	:	Fluka, Almanya
5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB)	:	Sigma, Almanya
Sodyum bikarbonat	:	Sigma, Almanya
Potasyum dihidrojen fosfat	:	Sigma, Almanya
Dimetil sülfoksit	:	Sigma, Almanya
Donepezil	:	Sigma, Almanya
Takrin	:	Sigma, Almanya
NIH3T3	:	ATCC® CRL-1658
Tripsin	:	Sigma, Almanya
EDTA	:	Sigma, Almanya
MTT boyası	:	Sigma, Almanya

Kullanılan Cihazlar

Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	:	Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi	:	Schimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Ultraviyole lambası	:	Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayini cihazı	:	Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Infrared spektrofotometresi	:	Shimadzu-IR Affinity-1S, Japonya
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	:	Bruker, UltraShield 500 MHz, Amerika Birleşik Devletleri
Kütle spektrometresi	:	Schimadzu, LCMS-IT-TOF Japonya
Elemental Analiz Cihazı	:	Leco CHNS-932 analyser Amerika Birleşik Devletleri
Mikroplate okuyucu	:	BioTek-Synergy H1 Amerika Birleşik Devletleri
Robotik pipetleme tablası	:	BioTek-Preccision XS Amerika Birleşik Devletleri
Vortex	:	Wisemix, Kore
Steril Kabin	:	Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Güney Kore
İnkübatör	:	Heraeus, Almanya
Mikroplate okuyucu	:	Bio-Tek, ELx808-IU, Amerika Birleşik Devletleri

YÖNTEMLER

Sentez Çalışmaları

2-Kloro-N-arilasetamit türevlerinin sentezi (Yöntem A)

2-Amino-6-sübstitüe veya 5,6-disübstitüe benzotiyazol türevi (30 mmol) / 4-sübstitüe veya 3,4-disübstitüe anilin türevi (30 mmol) 100 mL THF içerisinde çözülmüştür. Bu çözeltiye TEA (33 mmol, 4.63 mL) ilave edilmiştir. Kloroasetil klorür (33 mmol, 2.63 mL) 10 mL THF içinde çözülmüştür. Benzotiyazol veya anilin türevi çözeltisi üzerine kloroasetil klorür çözeltisi damla damla ilave edilmiş ve sürekli karıştırılmıştır. Damlatma işlemi bittikten sonra reaksiyona 1 saat daha devam edilmiştir. THF alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra kalan bakiyeye buzlu su eklenmiş ve katılaşan ürün süzülerek alınmıştır. Ham ürün bol su ile yıkandıktan sonra kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.

2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-arilasetamit türevlerinin (1-14) sentezi (Yöntem B)

5,6-Dimetoksi-2-(piperidin-4-il-metil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on (1 mmol, 0.289 g) aseton içerisinde çözülmüştür. Eşdeğer miktar (1 mmol) 2-kloro-*N*-arilasetamit türevi ve potasyum karbonat (1 mmol, 0.138 g) reaksiyon ortamına ilave edildikten sonra oda ısısında 10 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon kontrolü İTK uygulaması ile sağlanmıştır. Asetonun alçak basınç altında uzaklaştırılması ile elde edilen ham ürün bol su ile yıkandıktan sonra kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.

4-Sübstitüebenzaldehit türevlerinin sentezi (Yönem C)

4-Florobenzaldehit (30 mmol, 3.21 mL) üzerine 10 mL DMF ilave edilmiştir. Bu çözeltiye potasyum karbonat (30 mmol, 4.14 g) ve uygun sekonder amin (60 mmol) eklenmiştir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 48 saat kaynatılmıştır. Reaksiyona İTK kontrolü ile son verilmiş ve reaksiyon içeriği buzlu suya dökülerek ürün çöktürülmüştür. Süzülerek alınan ham ürün bol su ile yıkandıktan sonra kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.

5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-sübstitüebenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (15-38)sentezi (Yöntem D)

Potasyum hidroksit (2 mmol, 0.112 g) metanol içerisinde çözülmüştür. Çözeltiye uygun indan-1-on türevi (2 mmol) ve benzaldehit türevi (2 mmol) eklenerek oda ısısında karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon içeriği 48 saat karıştırılmış ve oluşan renkli çökelek süzülerek alınmıştır. Ham ürün kurutulduktan sonra etanolden kristallendirilmiştir.

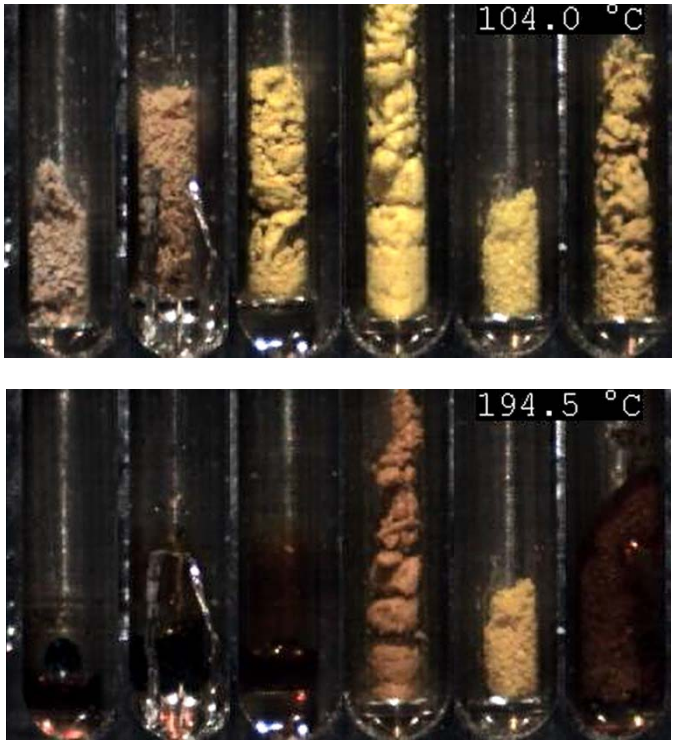
İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Sentez basamaklarının hepsinde reaksiyonların kontrolünde İTK uygulamalarından yararlanılmıştır. İTK çalışmalarında adsorban olarak silikajel 60 F_{254} kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklar kullanılmıştır. Sentezlerde kullanılan başlangıç maddelerinin ve reaksiyon ortamından belli sürelerde alınan numunelerin etanoldeki çözeltileri kılcal borular kullanılarak plaklara uygulanmış ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Plaklardaki lekelerin durumunun belirlenmesinde ultraviyole ışığı (254 nm ve 366

nm) kullanılmıştır. İTK uygulamalarına göre reaksiyonların bitişine ya da devamına karar verilmiştir. Tez kapsamındaki sentez basamaklarının her birinde, İTK uygulamalarında kullanılan uygun hareketli fazların, farklı çözücü karışımlarının seçimi denemeler yapılarak belirlenmiştir. Yöntem A, B, ve D'de sentezi gerçekleştirilen maddelerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (3 : 1), yöntem C'deki sentezin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (1 : 1) olduğuna karar verilmiştir.

Erime Noktalarının Tespiti

Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının (E.N) saptanmasında Mettler Toledo-MP90 Melting Point System erime derecesi tayin cihazı kullanılmıştır. Sentez maddeleri bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar konularak cihazın haznelerine yerleştirilmiştir. İşlem bittiğinde bileşiklerin erime noktaları cihazdan alınan videolar izlenerek kaydedilmiştir.



Şekil 62. 26-31 Nolu Bileşiklere Ait Erime Noktalarının Tespitinden Görüntü

IR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Shimadzu-IR Affinity-1S cihazı kullanılarak alınmıştır. Toz maddelerin IR spektrofotometresi ATR ataçmanına uygulanması ile spektrumlar çekilmiştir.

^{1}H-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumları, sentez ürünlerinin DMSO-*d*$_6$ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 500 MHzNMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

^{13}C-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ^{13}C-NMR spektrumları, sentez ürünlerinin DMSO-*d*$_6$ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 100 MHz NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

Kütle Spektrumlarının Alınması

Bileşiklerin kütle spektrumları, numunelerin metanol içindeki çözeltilerinden LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazında elektron sprey iyonizasyon (ESI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak negatif ve pozitif modda alınmıştır.

Elemental Analizlerin Gerçekleştirilmesi

2 mg civarında tam tartım alınmış numuneler, mikrokapsüller içerisine konulmuş veLeco CHNS-932 elemental analiz cihazı fırınında yakılarak bileşiklerin yapılarındaki C, H, N ve S elementlerinin yüzdeleri hesaplanmıştır.

Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin AChE ve BChE enzim inhibitör aktiviteleri Ellman metodu ile araştırılmıştır. Yöntemin her aşamasında Milipor, Milli-Q Synthesis A10 saflaştırma cihazından elde edilen distile su kullanılmıştır. Kullanılan bütün çözeltilerin taze hazırlanmasına ve hazırlandıktan sonra 1 hafta içerisinde tüketilmesine özen gösterilmiştir. Enzim inhibisyon çalışmasında hazırlanan çözeltilerin porsiyonlar halinde ayrılması, test bileşiklerinin 96 kuyucuklu plakalara uygulanması, enzim substrat çözeltilerinin ilave edilmesi işlemlerinde BioTek-Precision Power robotik pipetleme sisteminden yararlanılmıştır. Enzim protokolünün oluşturulması, izlenmesi ve spektrofotometrik ölçümlerin alınması işlemleri, BioTek-Synergy H1 Microplate Reader cihazında yapılmıştır

AChE ve BChE Enzim Solüsyonunun Hazırlanması

Liyofilize haldeki AChE/BChE enzimini çözmek için %1'lik jelatin çözeltisi hazırlanmıştır. AChE/BChE enzimi jelatin çözeltisinde 500 U/mL konsantrasyonda hazırlanmıştır. Enzim çözeltisinden 1 mL alınarak balon joje içerisinde hacim suyla 100 mL'ye tamamlanmıştır. Böylelikle 5 U/mL'ye seyreltilmiş stok enzim solüsyonu hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözelti 0.7 mL'lik porsiyonlar halinde -20 ˚C'de saklanmıştır. Enzim çözeltileri, aktivite çalışmalarına başlamadan önce oda ısısına getirilmiş ve metod konsantrasyonu olan 2,5 U/mL'ye seyreltmek için suyla 1.4 mL'ye tamamlanarak kullanılmıştır.

Asetiltiyokolin İyodür (ATC) Çözeltisinin Hazırlanması (0.075 M)

ATC (0.217 g) bir miktar suda çözülmüş ardından suyla 10 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti, kullanılıncaya kadar 0.4 mL'lik kısımlar halinde -20 ˚C 'de saklanmıştır.

Bütiriltiyokolin İyodür (BTC) Çözeltisinin Hazırlanması (0.075 M)

BTC (0.237 g) bir miktar suda çözülmüş ardından suyla 10 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti, kullanılıncaya kadar 0.4 mL'lik kısımlar halinde -20 ˚C'de saklanmıştır.

5-5-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) Solüsyonunun Hazırlanması (0.01 M)

DTNB (0.396 g) tartılarak bir miktar suda çözülmüştür. Bu çözeltiye sodyum bikarbonat (0.15 g) ilave edilmiş ve hacim suyla 100 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti, kullanılıncaya kadar 3 mL'lik kısımlar halinde -20 ˚C'de saklanmıştır.

Fosfat Tamponunun Hazırlanması (pH=8.0)

Potasyum dihidrojen fosfat (13.61 g), 1 L suda çözülmüştür. Hazırlanan çözeltinin pH'sı 0.1 N potasyum hidroksit çözeltisi ile pH metre kullanılarak kontrollü biçimde 8.0+0.1'e ayarlanmıştır. Ayarlı tampon çözelti 0.22 µm por çapı olan tek kullanımlık filtrelerden süzülerek kullanıma hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan çözelti, kullanılıncaya kadar 4 ˚C'de saklanmıştır.

İnhibitör Bileşiklerin Çözeltilerinin Hazırlanması

Antikolinesteraz aktivite çalışmalarında sentezi gerçekleştirilen bileşikler %2'lik dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde 10^{-3}-10^{-9} M konsantrasyonlarda hazırlanmıştır. Bileşikler öncelikle 10^{-3} M konsantrasyonda hazırlanmış daha sonra 1/10'luk seri seyreltmeler ile diğer konsatrasyonlara geçilmiştir.

AChE ve BChE İnhibisyon Çalışması

Elde edilen bileşiklerin enzim inhibitör aktiviteleri, öncelikle ön tarama niteliğinde olan 10^{-3} ve 10^{-4} M'lık iki konsantrasyonda gerçekleştirilmiştir. Aktivite değerleri %0-100 aralığında inhibisyon şeklinde değerlendiriliştir. Bileşiklerin 10^{-4} M konsantrasyonda %50 ve daha fazla değerde inhibisyon görüldüğü takdirde, 10^{-9} M konsantrasyona kadar alt konsantrasyonlarda inhibisyon oranları araştırılmıştır.

Biyoaktivite çalışmalarında kolorimetrik Ellman metodu modifiye edilerek enzim inhibisyonu incelemesi yapılmıştır. Test işlemine başlamadan önce bütün çözeltiler 20-25 ˚C'ye getirilmiştir. Çalışmalarda 96 kuyucuklu plaklar kullanılmıştır. Her bir hücrede 140 µL fosfat tamponu, 20 µL enzim solüsyonu, 20 µL inhibitör çözelti, 20 µL DTNB çözeltisi, 10 µL ATC/BTC çözeltisi olacak şekilde toplam 210 µL hacme ulaşılmıştır. Çözeltiler, 96 kuyucuğa yetecek miktarlarda iki farklı test çözeltisi meydana getirecek şekilde karıştırılmıştır. Birinci test çözeltisi; 1 kuyucuk için 70 µL fosfat tamponu, 20 µL enzim çözeltisi ve 20 µL DTNB çözeltisi, ikinci çözelti ise; 1 kuyucuk için 70 µL fosfat tamponu ve 10 µL ATC/BTC çözeltisi içerecek şekilde hazırlanmıştır.

Öncelikle birinci test çözeltisi ve farklı konsantrasyonlardaki inhibitör bileşiği çözeltileri (20 µL), 96 kuyucuklu plakalara Biotek Precision XS robotik sistemi kullanılarak eklenmiştir. İnhibitör bileşiklerinin her konsantrasyonu plaklara 4 tekrarlı olarak uygulanmıştır. Plakalar, BioTek-Synergy H1 mikroplaka okuyucusuna konarak önce 5 dakika süreyle karıştırılmış daha sonra 25 ˚C'de 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi bitiminde mikroplaka okuyucusu dispenser haznesinde bulunan ikinci test çözeltisinin her bir kuyucuğa 80 µL olacak şekilde ilavesi sağlanmıştır. İkinci test çözeltisi eklendikten sonra 30 sn'lik hızlı bir karıştırma işlemi yapılmıştır. Bu aşamada 412 nm'de birinci absorbans okuması gerçekleştirilmiştir. Mikroplakalar, reaksiyonun sürmesi için 5 dakika daha karışmaya bırakılmış ve bu süre sonunda ikinci absorbans okuması yapılmıştır.

İki okuma arasındaki absorbans farkları alınarak aşağıdaki formüle göre % inhibisyon oranları hesaplanmıştır:

$$\%\ \text{İnhibisyon} = \frac{[(\text{A(K)} - \text{A(B)}) - (\text{A(İ)} - \text{A(B)})]}{(\text{A(K)} - \text{A(B)})} \times 100$$

B: Blank (İnhibitör bileşik ve substratın eklenmediği kuyucuk)

K: Kontrol (Sadece inhibitör bileşiğin eklenmediği kuyucuk)

A(B): Blank kuyucuğuna ait absorbans okuma farkı

A(K): Kontrol kuyucuğuna ait absorbans okuma farkı

A(İ): İnhibitör maddelere ait absorbans okuma farkı

Bileşiklerin IC_{50} değerleri Graphad Prism (Graphad Software, San Diego, CA, USA) programında non-lineer regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon eğrilerinden hesaplanmıştır.

AChE Kinetik Çalışması

Kinetik çalışmalarda, inhibisyon çalışmasında belirtilen deney protokolü aynen uygulanmıştır. Ancak, inhibisyon yönteminden farklı olarak, inhibitör bileşiklerinhesaplanan IC_{50} değerlerindeki konsantrasyonları kullanılmıştır. Substrat (ATC) çözeltisi ise seri seyreltmeler ile 150-0.2929 mM aralığındaki 10 farklı konsantrasyonda kullanılmıştır. Ölçümler, inhibitör madde varlığında ve inhibitör madde olmaksızın iki farklı şekilde gerçekleştirilmiştir. Testler sonucunda elde edilen absorbans değerlerinin, değişen substrat konsantrasyonlarına karşı Microsoft Office Excel-2013 bilgisayar programında analizleri gerçekleştirilmiş ve Lineweaver-Burk grafikleri çizilmiştir.

Sitotoksisite Testi

NIH3T3 Hücrelerinin Çoğaltılması

Deneylerde kullanılan NIH3T3 (fare embriyonik fibroblast hücre hattı) hücrelerinin çoğaltılması ve deneye hazırlanması için 2-3 günde bir rutin olarak pasajlama işlemi yapılmıştır. İnkübatörden alınan hücre kültür şişesi, ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesini sağlanmak için hafifçe çalkalanmış ve sonra steril bir pipetle kültür şişesi içindeki besiyeri alınarak atılmıştır. Hücrelerin yıkanması için kültür şişesine 5 ml fosfat tamponu ilave edilerek yıkanmış ve yıkama çözeltisi ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kültür şişesine tripsin EDTA çözeltisi (1X) (75 cm^2' lik kültür şişelerine 3-5 ml, 25 cm_2' lik 1–3 ml) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir (% 5 CO_2, % 95 nem ve 37 ˚C).

İnkübatörden alınan kültür şişelerinin üzerine 20-25 ml besiyeri ilave edilerek hücreler süspanse edilmiş ve 1:2, 1:3 bölünerek yeni kültür şişelerine alınmıştır.Kültür şişeleri inkübatöre konularak inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO_2, % 95 nem ve 37 ˚C).

NIH3T3 Hücrelerinin Plakalara Ekilmesi

İnkübatörden alınan kültür şişelerinin içine besiyeri ilave edilerek (ilave edilen tripsin-EDTA çözeltisinin en az iki katı kadar besiyeri ilave edilmiştir) pipet

yardımıyla santrifüj tüpüne alınmıştır. Santrifüj tüpü içindeki hücre süspansiyonu çalkalandıktan sonra 10 µL alınarak otomatik hücre sayma cihazında sayılmıştır. Hücre süspansiyonu küvetlere alınmış ve 200µL/kuyucuk olacak şekilde hücre kültür plakasına (1.10^4 hücre/100 µL) dağıtılarak 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO_2, % 95 nem ve 37 ˚C).

NIH3T3 Hücrelerine MTT Sitotoksisite Testinin Uygulanması

Test maddelerinin0.00316 mM-10 mM konsantrasyon aralığındaki çözeltileri (çözeltiler DMSO içinde hazırlanmıştır) negatif ve pozitif kontroller ile birlikte plakalara uygulanmış ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO_2, % 95 nem ve 37 ˚C). İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra hücre kültürlerinin üst kısmı ters çevrilerek atılmıştır. Hücreler fosfat tamponu ile yıkanmış ve yıkama çözeltisi ortamdan uzaklaştırılmıştır. MTT çözeltisi (5 mg/ml) ve besiyeri 1:10 oranında karıştırılmıştır. Hücre kültür plakasına 100 µL/kuyucuk olacak şekilde bu çözelti karışımından ilave edilmiş ve 3 saat inkübasyona bırakılmıştır (% 5 CO_2, % 95 nem ve 37 ˚C). İnkübasyon süresi sonunda plakalar ters çevrilerek üst kısmı atılmıştır.

Hücre kültür plakasına DMSO çözeltisinden 100µL/kuyucuk olacak ilave edilmiş ve kuyucukların ELISA'da 540 nm' de absorbans değerleri okunmuştur.

Moleküler Modelleme Çalışmaları

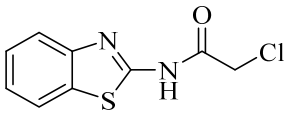
Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşik serisi içerisinde en yüksek AChE inhibisyonu gösteren **24-29** nolu bileşiklerin AChE enzim aktif bölgesindeki bağlanma ve etkileşim noktalarını belirlemek amacıyla yapı temelli *in silico* docking metodu uygulanmış ve AChE kristal yapısı (PDB Kodu: 4EY7) (Cheung ve ark., 2012) üzerinde protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir.

Kristal yapısı öncelikle *Schrödinger Suite 2015 Update 2*'de (Schrödinger, LLC, New York, NY, 2015) yer alan Protein Preparation Wizard protokolü uygulanarak docking çalışmaları için hazır hale getirilmiş, OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak bağ uzunlukları düzenlenmiş, yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların belirtilen ortam koşullarındaki olası yükleri otomatik olarak belirlenmiştir. Dock edilecek bileşikler *LigPrep 3.4* modülü ile docking için hazırlanmıştır. Uygun bağlanma pozunun yakalanması için ekstra konformasyonel taramaya ihtiyaç duyulmuştur. Bunun için *Macromodel 10.8* kullanılmıştır. *Glide 6.7* ile grid oluşturulmuş ve yine aynı modül kullanılarak single precision (SP) ile docking işlemi gerçekleştirilmiştir. Bağlantı modları *VMD 1.9.2* (Humphrey ve ark., 1996) ile görüntülenmiştir.

BULGULAR ve TARTIŞMA

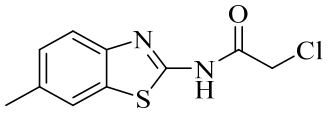
Sentez Çalışmaları

2-Kloro-N-(benzo[d]tiyazol-2-il)asetamit



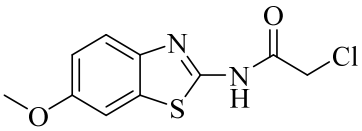
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 162.8 ˚C. Literatür E.n: 160 ˚C (Al-Zaydi ve ark., 2006). Verim: %83.

2-Kloro-N-(6-metilbenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit



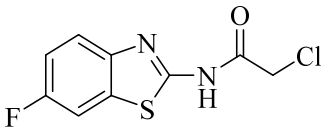
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 181 ˚C. Literatür E.n: 183 ˚C (Bhargava ve Ram, 1965). Verim: %85.

2-Kloro-N-(6-metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit



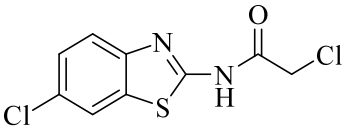
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 187.4 ˚C. Literatür E.n: 188 ˚C (Bhargava ve Ram, 1965). Verim: %81.

2-Kloro-N-(6-florobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit



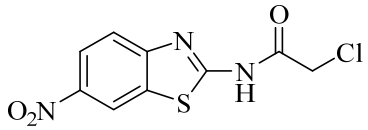
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 185.8 ˚C. Verim: %84.

2-Kloro-N-(6-klorobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit



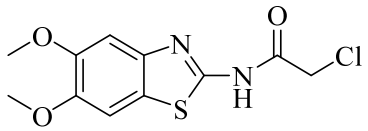
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 216.9 ˚C. Literatür E.n: 218 ˚C (Takahashi ve ark., 1957). Verim: %89.

2-Kloro-N-(6-nitrobenzo[d]tiyazol-2-il)asetamit



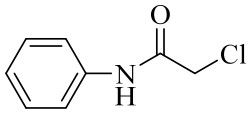
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 213 ˚C. Verim: %87.

2-Kloro-N-(5,6-dimetoksibenzo[d]tiyazol-2-il) asetamit



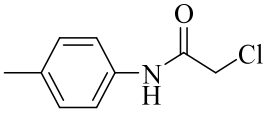
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n:138.3 ˚C. Verim: %90.

2-Kloro-N-fenilasetamit



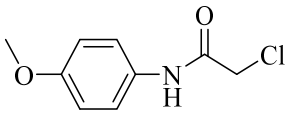
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 88 ˚C. Literatür E.n: 87-91 ˚C (Patel ve Chikhalia, 2006). Verim: %86.

2-Kloro-N-(4-metilfenil)asetamit



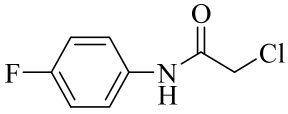
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 104.5 ˚C. Literatür E.n: 104 ˚C (Schofield, 1927). Verim: %88.

2-Kloro-N-(4-metoksifenil)asetamit



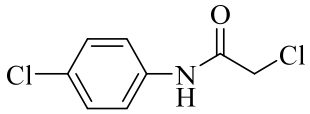
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 122 ˚C. Literatür E.n:121.5-122.5 ˚C (Jacobs ve Heidelberger, 1915). Verim: %84.

2-Kloro-N-(4-florofenil)asetamit



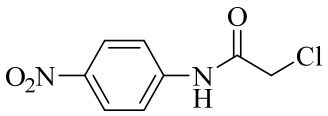
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 131.8 ˚C. Literatür E.n: 130 ˚C (Julius ve ark., 1931). Verim: %91.

2-Kloro-N-(4-klorofenil)asetamit



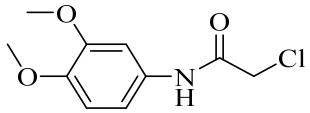
Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 168 ˚C. Literatür E.n: 169 ˚C (Shah ve ark., 1987). Verim: %93.

2-Kloro-N-(4-nitrofenil)asetamit

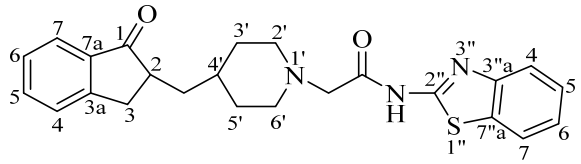


Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 181 ˚C. Literatür E.n: 182 ˚C (Beckurts ve Frerichs, 1915). Verim: %89.

2-Kloro-N-(3,4-dimetoksifenil)asetamit

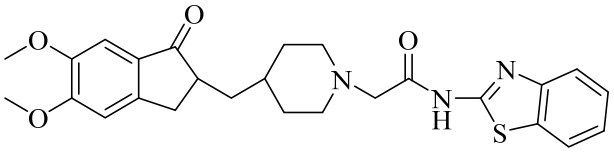


Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 134 ˚C. Literatür E.n:133.5-134.5 ˚C (Heidelberger ve Jacobs, 1919). Verim: %90.



Şekil 63. 1-7 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı

N-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (1)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 193.1 ˚C. Verim: %89.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3263 (N-H gerilim bandı), 1697 (İndanon C=O gerilim bandı), 1681 (Amit C=O gerilim bandı), 1593-1446 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1265 (C-N gerilim bandı), 1033 (C-O gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.22-1.30 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.47 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.63-1.71 (1H, m, $H_{4'}$), 1.72-1.75 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.18-2.22 (2H, m, $H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.66-2.69 (2H, m, H_3), 2.90 (2H, t, *J*=11,60 Hz, -C$\underline{H_2}$-), 3.19 (2H, s, -C$\underline{H_2}$CO-), 3.34 (1H, s, H_2), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H_3}$), 3.88 (3H, s, C_6-OC$\underline{H_3}$), 7.07

(1H, s, H_4), 7.10 (1H, s, H_7), 7.32 (1H, t, *J*=7.20 Hz, $H_{5''}$), 7.45 (1H, t, *J*=7.60 Hz, $H_{6''}$), 7.75 (1H, d, *J*=7.95 Hz, $H_{4''}$), 7.99 (1H, d, *J*=7.95 Hz, $H_{7''}$), 9.72 (1H, s, -N<u>H</u>-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 31.82 (1C, C_3), 33.05 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.82 (1C, $C_{4'}$), 38.66 (1C, -<u>C</u>H_2-), 45.22 (1C, C_2), 53.72 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O<u>C</u>H_3), 56.40 (1C, C_6-O<u>C</u>H_3), 62.21 (1C, -<u>C</u>H_2-CO-), 104.46 (1C, C_4), 108.68 (1C, C_7), 120.98 (1C, $C_{4''}$), 122.18 (1C, $C_{7''}$), 124.03 (1C, $C_{6''}$), 126.59 (1C, $C_{5''}$), 128.91 (1C, C_{7a}), 131.95 (1C, $C_{7''a}$), 148.96 (1C, C_{3a}), 149.19 (1C, C_6), 149.59 (1C, $C_{3''a}$), 155.72 (1C, C_5), 158.00 (1C, $C_{2''}$), 170.24 (1C, -NH-<u>C</u>O-), 207.07 (1C, C_1).

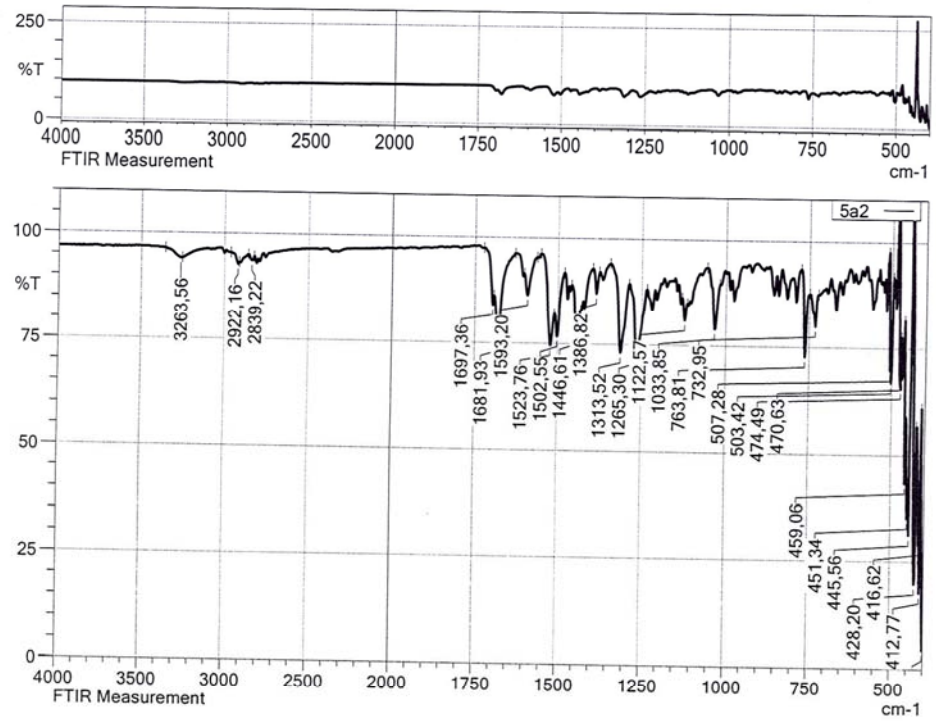
Elemental analiz: $C_{26}H_{29}N_3O_4S$, Hesaplanan (%): C, 65.11; H, 6.10; N, 8.76; S, 6.68. Bulunan (%): C, 65.09; H, 6.11; N, 8.74; S, 6.66.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$(m/z):$C_{26}H_{29}N_3O_4S$ için Hesaplanan: 480.1952. Bulunan: 480.1959.

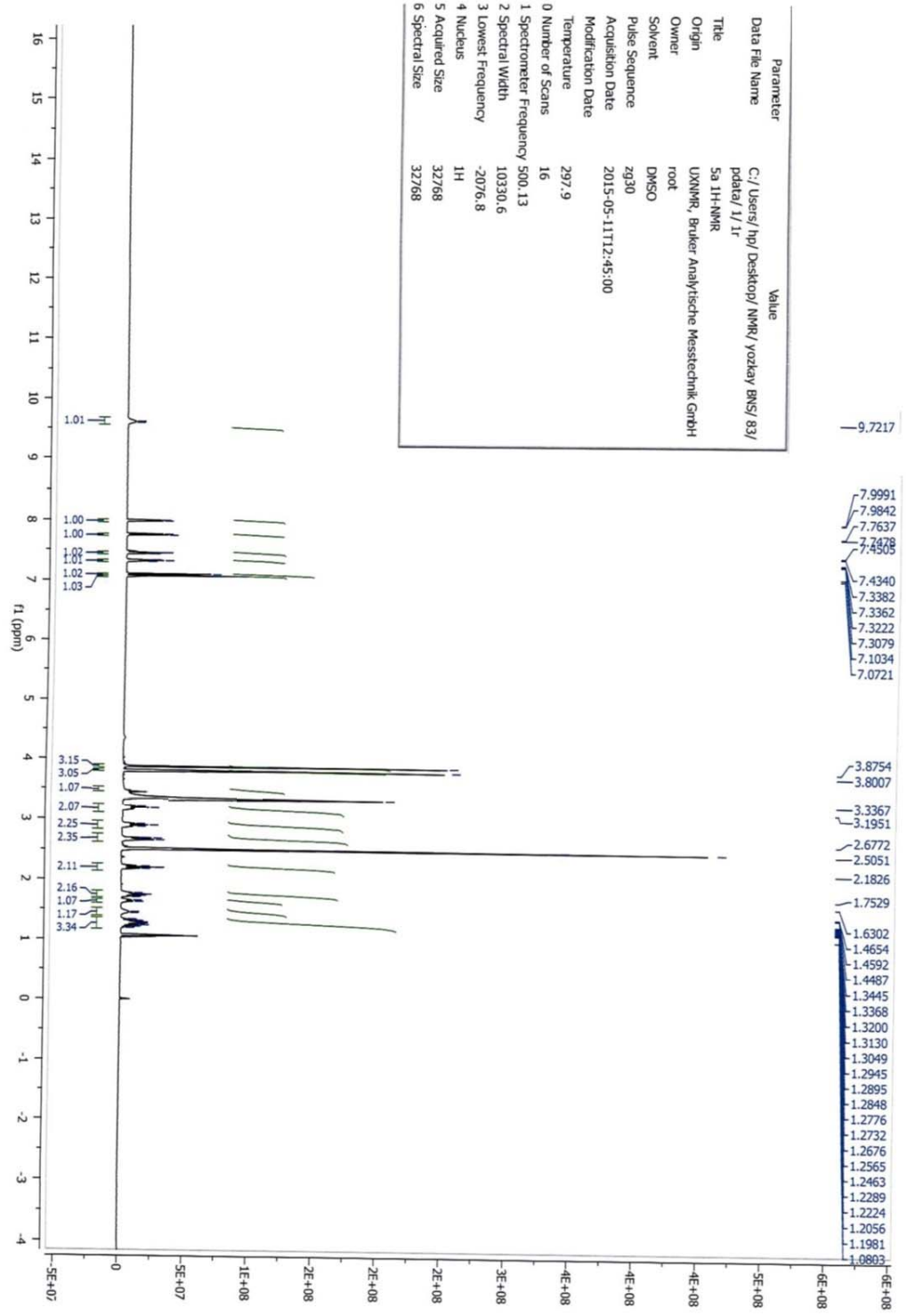
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

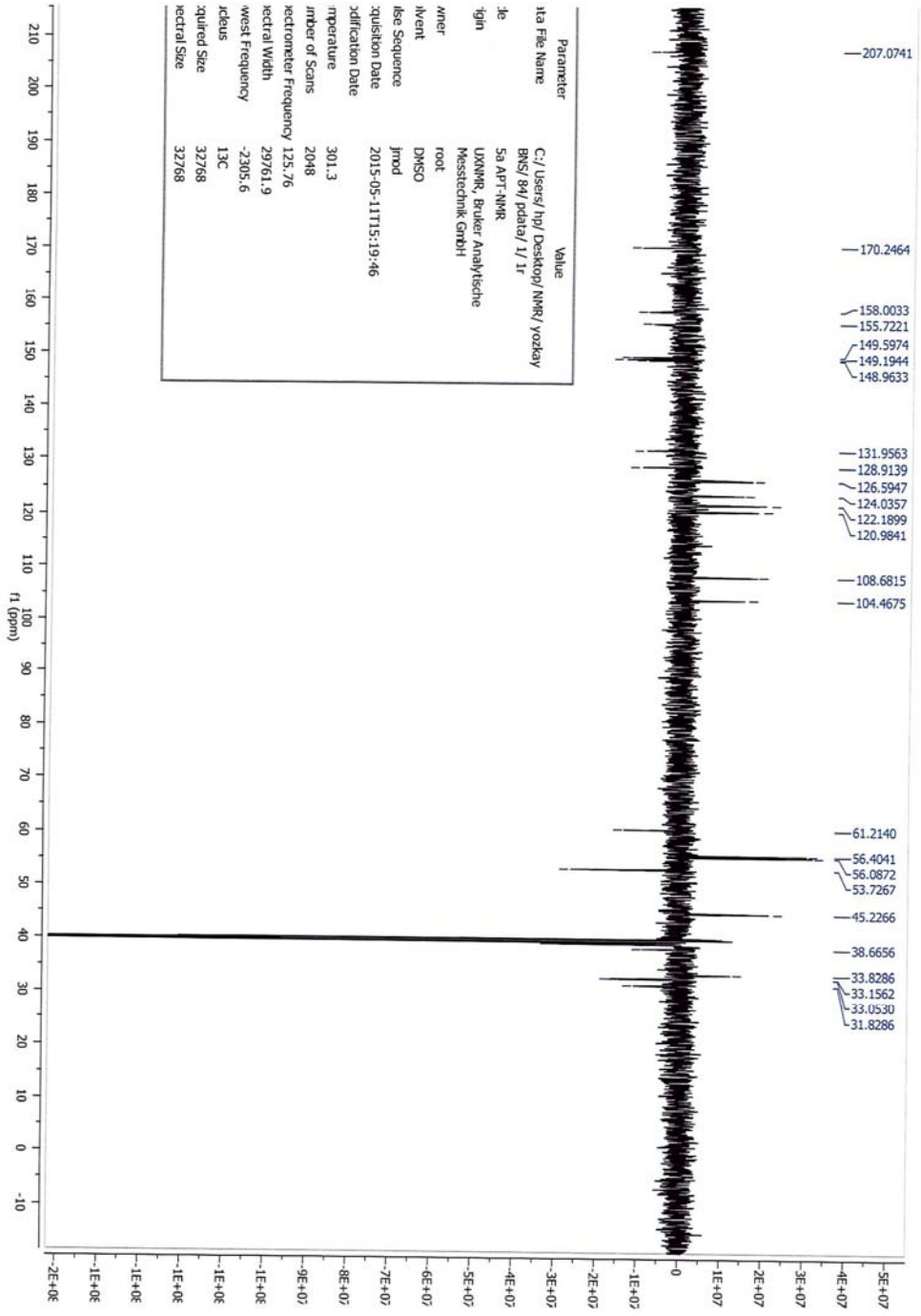
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 13:55:48
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\5a2.ispd
Spectrum name	5a2
Sample name	Ni-5a
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



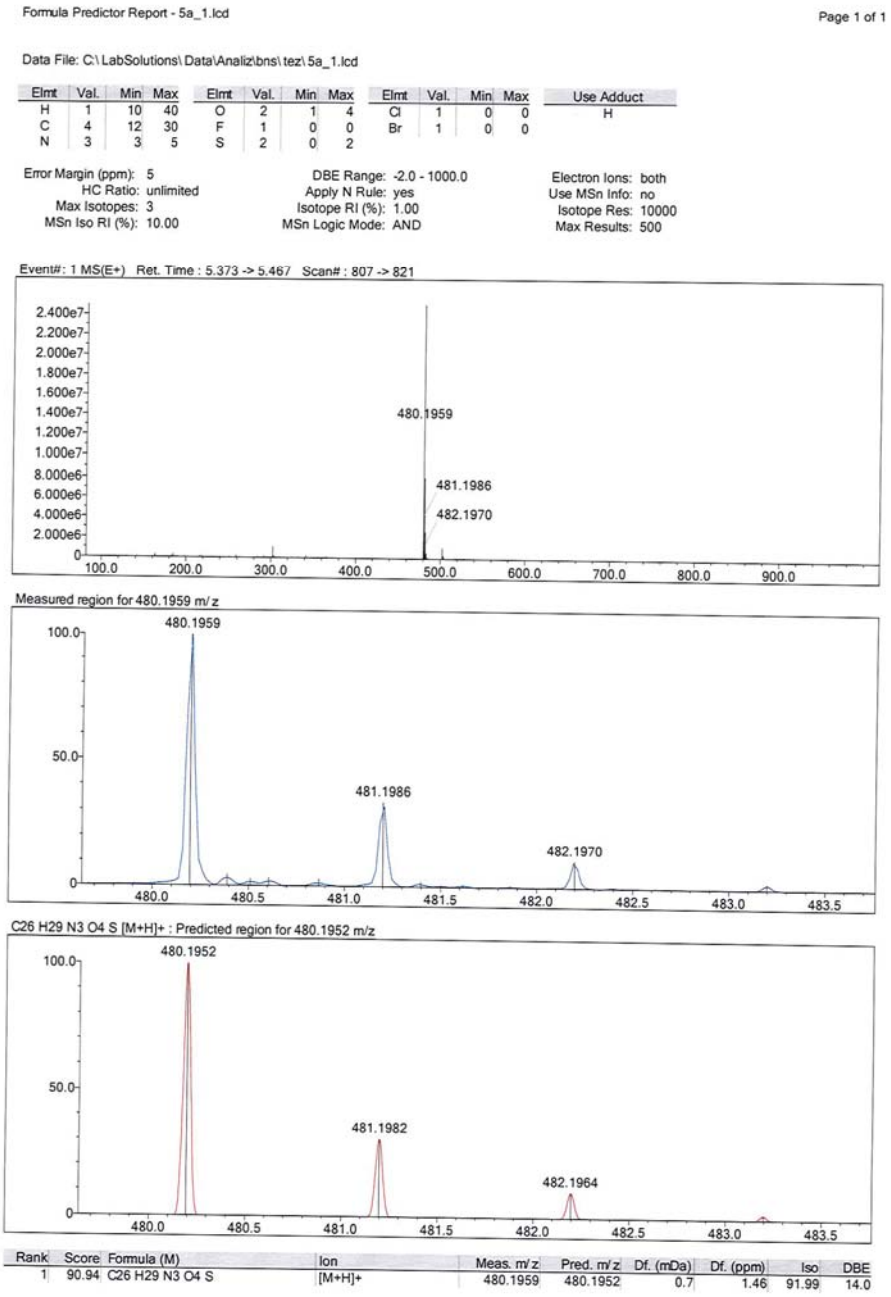
Şekil 64. Bileşik 1'e Ait IR Spektrumu



Şekil 65. Bileşik 1'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

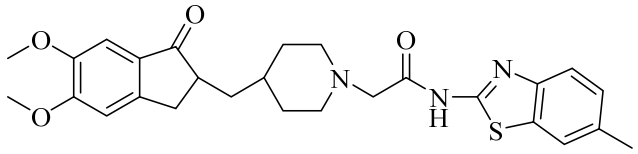


Şekil 66. Bileşik 1'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 67. Bileşik 1'e Ait Kütle Spektrumu

N-(6-Metilbenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (2)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 205.5 ˚C. Verim: %87.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3273 (N-H gerilim bandı), 1695 (İndanon C=O gerilim bandı), 1680 (Amit C=O gerilim bandı), 1593-1429 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1257 (C-N gerilim bandı), 1029 (C-O gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.20-1.31 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.45 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.62-1.65 (1H, m, $H_{4'}$), 1.70-1.75 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.17-2.22 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.42 (3H, s, -C$\underline{H_3}$), 2.64-2.68 (2H, m, H_3), 2.88 (2H, t, *J*=11.65 Hz, -C$\underline{H_2}$-), 3.26 (2H, s, -C$\underline{H_2}$-CO-), 3.35 (1H, s, H_2), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H_3}$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H_3}$), 7.07 (1H, s, H_4), 7.10 (1H, s, H_7), 7.26 (1H, dd, *J*=1.30 Hz ve *J*=8.25 Hz, $H_{5''}$), 7.63 (1H, d, *J*=8.25 Hz, $H_{4''}$), 7.77 (1H, d, *J*=1.30 Hz, $H_{7''}$), 9.72 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 21.44 (1C, -$\underline{C}H_3$), 31.83 (1C, C_3), 33.05 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.15 (1C, $C_{4'}$), 40.02 (1C, -$\underline{C}H_2$-), 45.22 (1C, C_2), 53.72 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.40 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 61.20 (1C, -$\underline{C}H_2$-CO-), 104.46 (1C, C_4), 108.67 (1C, C_7), 120.62 (1C, $C_{4''}$), 121.78 (1C, $C_{7''}$), 127.91 (1C, $C_{5''}$), 128.91 (1C, C_{7a}), 131.10 (1C, $C_{7''a}$), 133.49 (1C, $C_{6''}$), 149.19 (1C, C_6), 149.93 (1C, C_{3a}), 150.76 (1C, $C_{3''a}$), 155.71 (1C, C_5), 158.07 (1C, $C_{2''}$), 170.08 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.06 (1C, C_1).

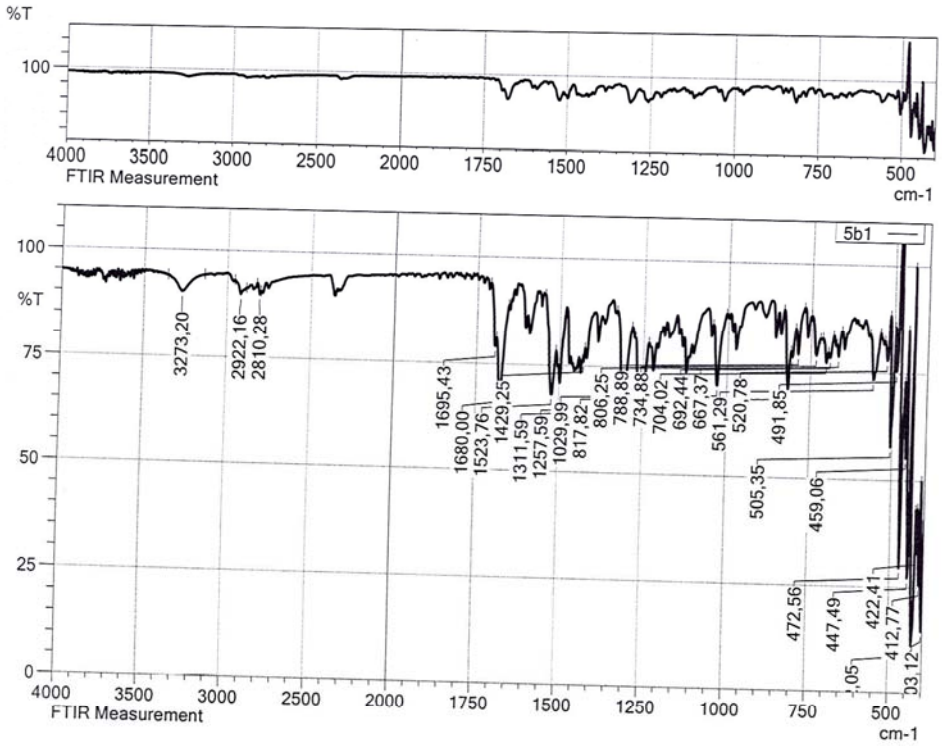
Elemental analiz: $C_{27}H_{31}N_3O_4S$, Hesaplanan (%): C, 65.70; H, 6.33; N, 8.51; S, 6.49. Bulunan (%): C, 65.68; H, 6.31; N, 8.48; S, 6.50.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$(m/z):$C_{27}H_{31}N_3O_4S$ için Hesaplanan: 494.2108. Bulunan: 494.2109.

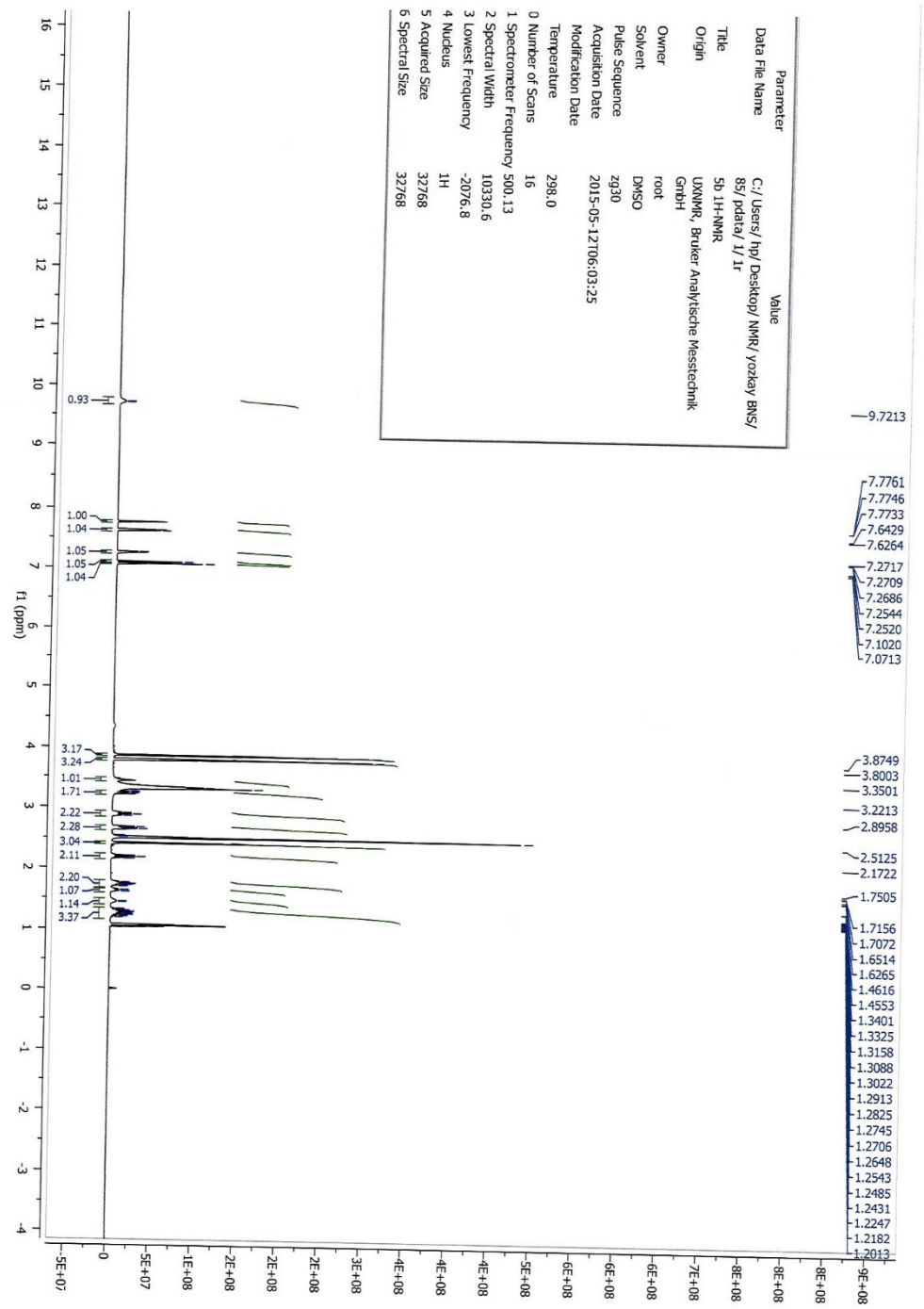
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

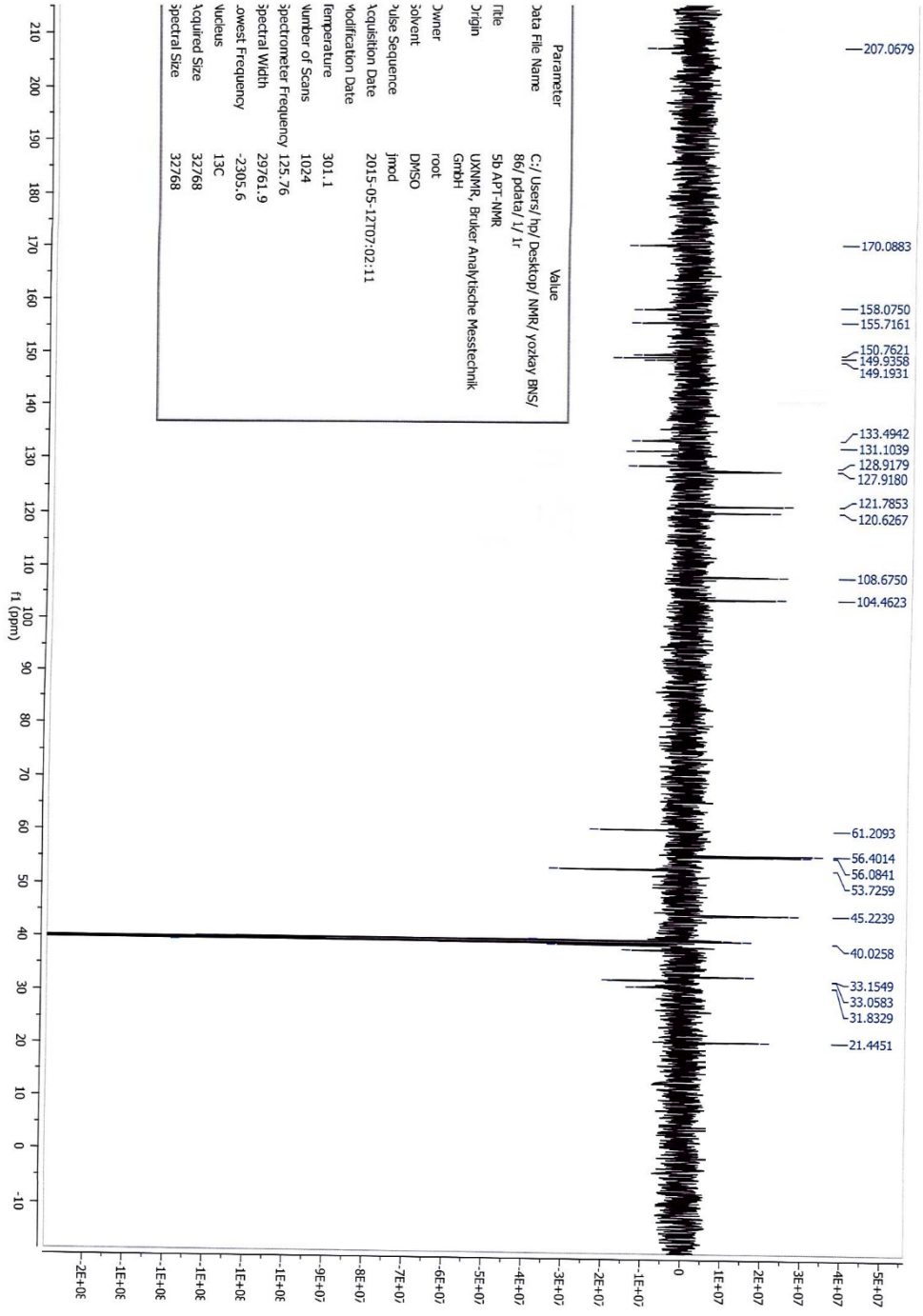
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 14:22:23
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\5b1.ispd
Spectrum name	5b1
Sample name	Ni-5a
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



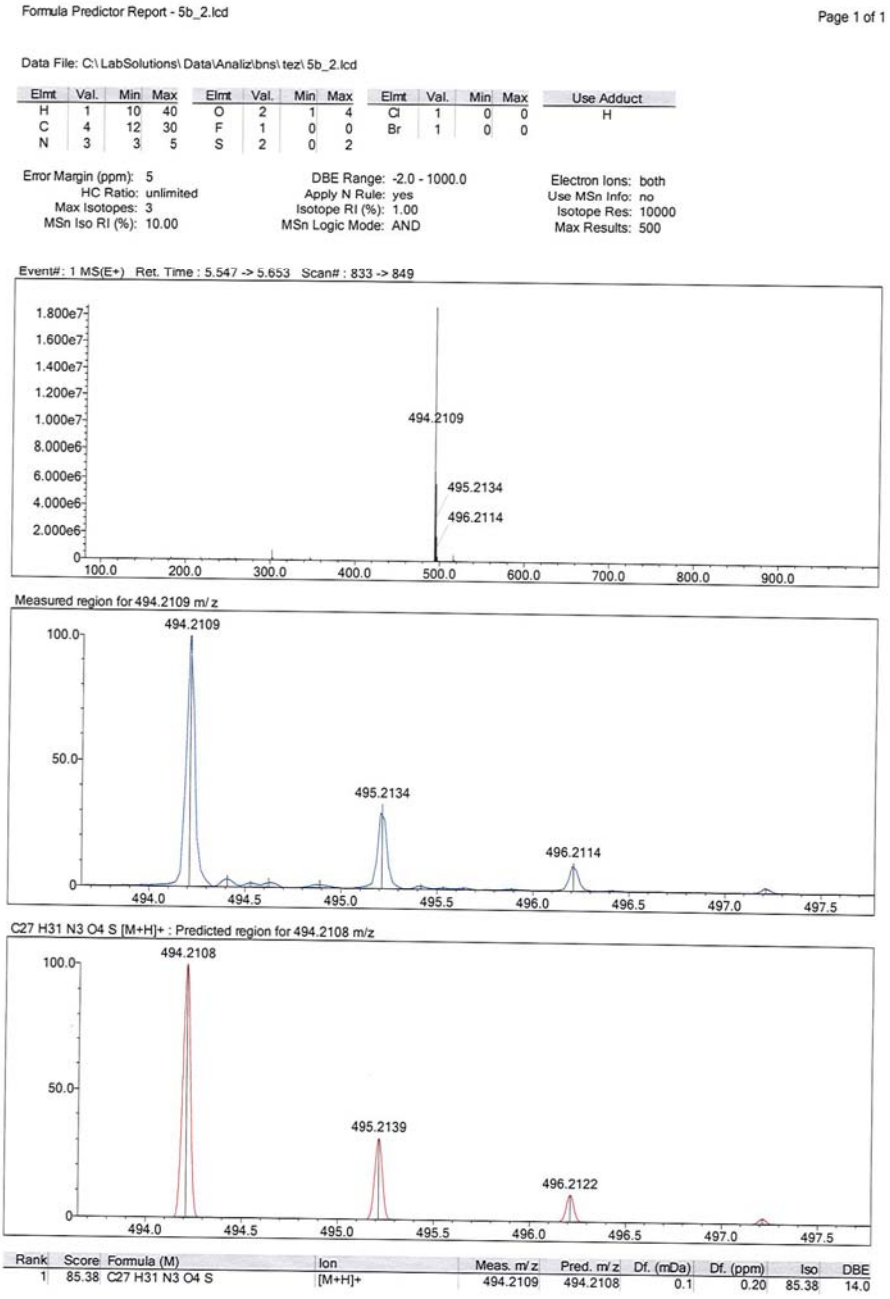
Şekil 68. Bileşik 2'ye Ait IR Spektrumu



Şekil 69. Bileşik 2'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

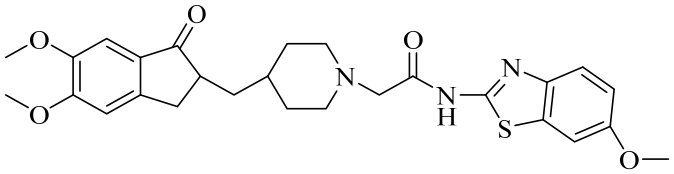


Şekil 70. Bileşik 2'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 71. Bileşik 2'ye Ait Kütle Spektrumu

N-(6-Metoksibenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (3)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 175 ˚C. Verim: %92.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3275 (N-H gerilim bandı), 1697 (İndanon C=O gerilim bandı), 1681 (Amit C=O gerilim bandı), 1602-1500 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1259 (C-N gerilim bandı), 1029 (C-O gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.21-1.31 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.45 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.62-1.65 (1H, m, $H_{4'}$), 1.70-1.75 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.17-2.22 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.64-2.69 (2H, m, H_3), 2.90 (2H, t, *J*=11.50 Hz, -C$\underline{H}_2$-), 3.39 (1H, s, H_2), 3.27 (2H, s, -C$\underline{H}_2$-CO-), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H}_3$), 3.84 (3H, s, $C_{6"}$-OC$\underline{H}_3$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H}_3$), 7.03 (1H, dd, *J*=2.60 Hz ve *J*=8.80 Hz, $H_{5"}$), 7.07 (1H, s, H_4), 7.10 (1H, s, H_7), 7.57 (1H, d, *J*=2.55 Hz, $H_{7"}$), 7.64 (1H, d, *J*=8.80 Hz, $H_{4"}$), 9.76 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 31.84 (1C, C_3), 33.16 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.82 (1C, $C_{4'}$), 39.86 (1C, -$\underline{C}H_2$-), 45.22 (1C, C_2), 53.73 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.11 (1C, $C_{6"}$-O$\underline{C}H_3$), 56.70 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 61.17 (1C, -$\underline{C}H_2$-CO-), 104.46 (1C, C_4), 105.26 (1C, $C_{5"}$), 108.68 (1C, C_7), 115.38 (1C, $C_{7"}$), 121.58 (1C, $C_{4"}$), 128.91 (1C, C_{7a}), 133.26 (1C, $C_{7"a}$), 143.04 (1C, $C_{6"}$), 149.19 (1C, C_6), 149.59 (1C, C_{3a}), 155.72 (1C, $C_{3"a}$), 155.94 (1C, C_5), 156.64 (1C, $C_{2"}$), 169.93 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.06 (1C, C_1).

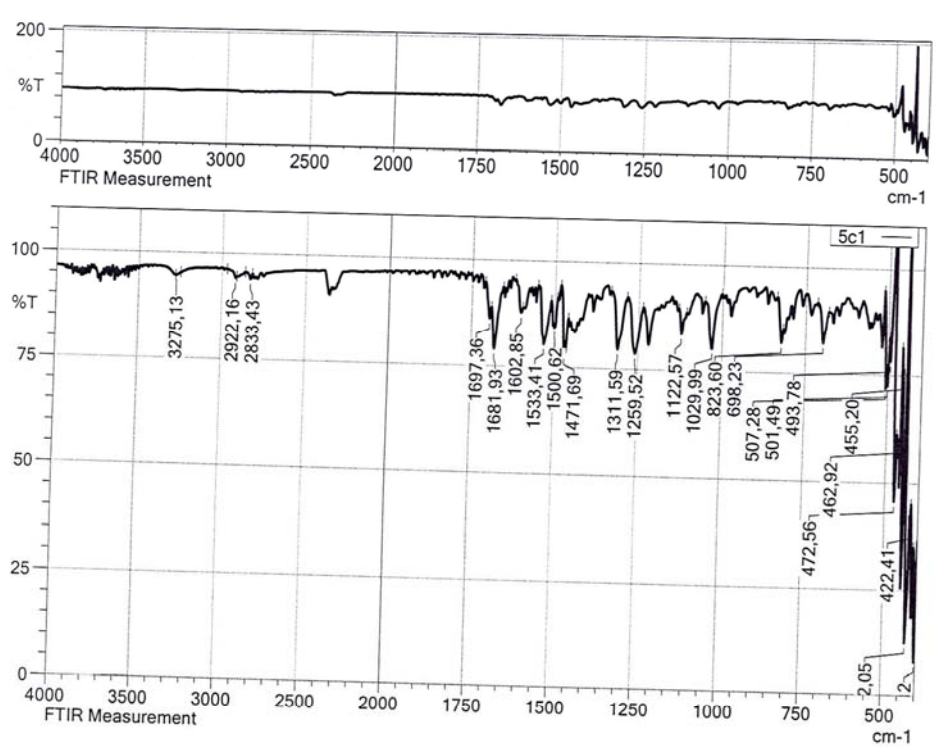
Elemental analiz: $C_{27}H_{31}N_3O_5S$, Hesaplanan (%): C, 63.63; H, 6.13; N, 8.25; S, 6.29. Bulunan (%): C, 63.61; H, 6.12; N, 8.24; S, 6.30.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{27}H_{31}N_3O_5S$ için Hesaplanan: 510.2057. Bulunan: 510.2054.

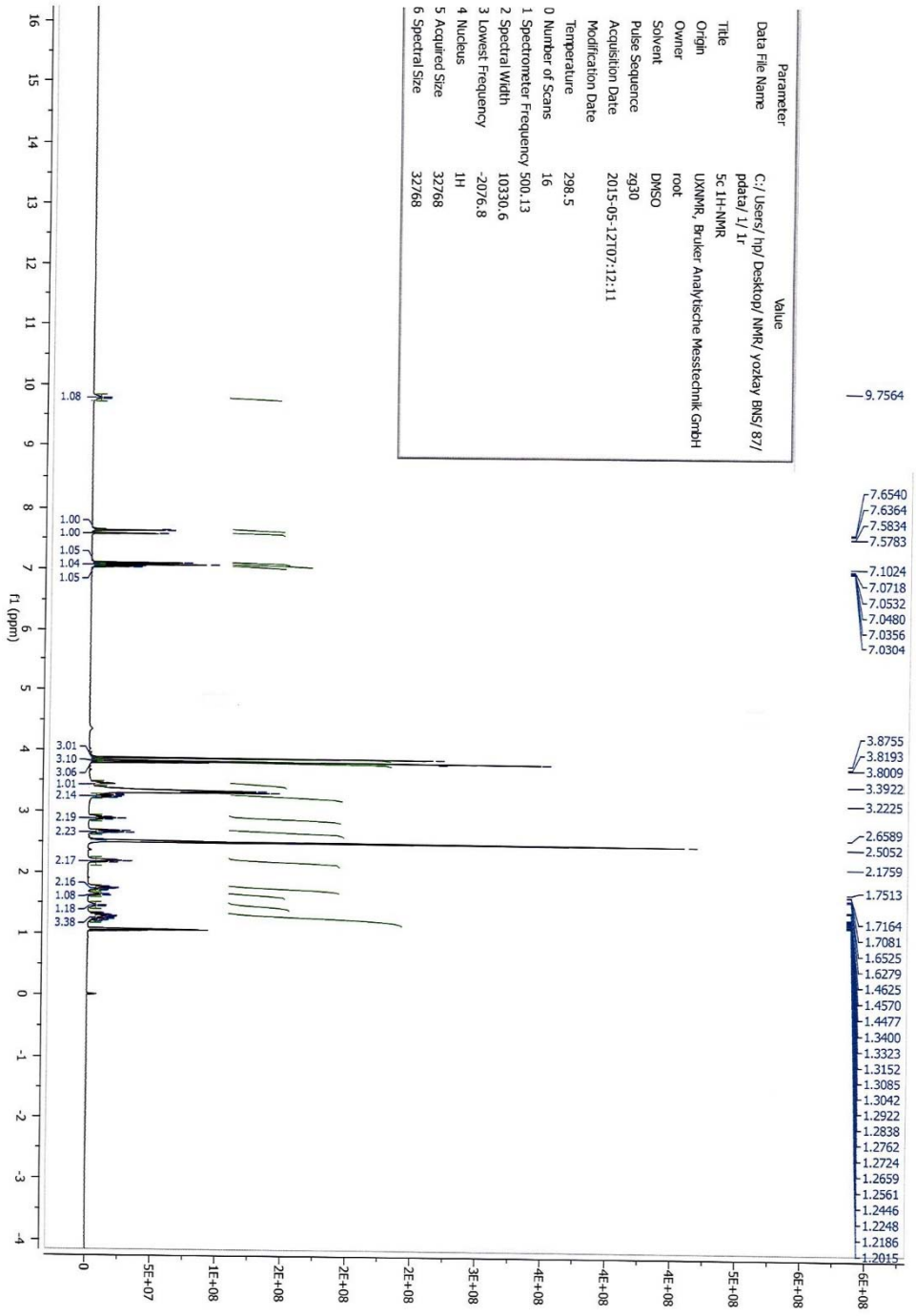
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

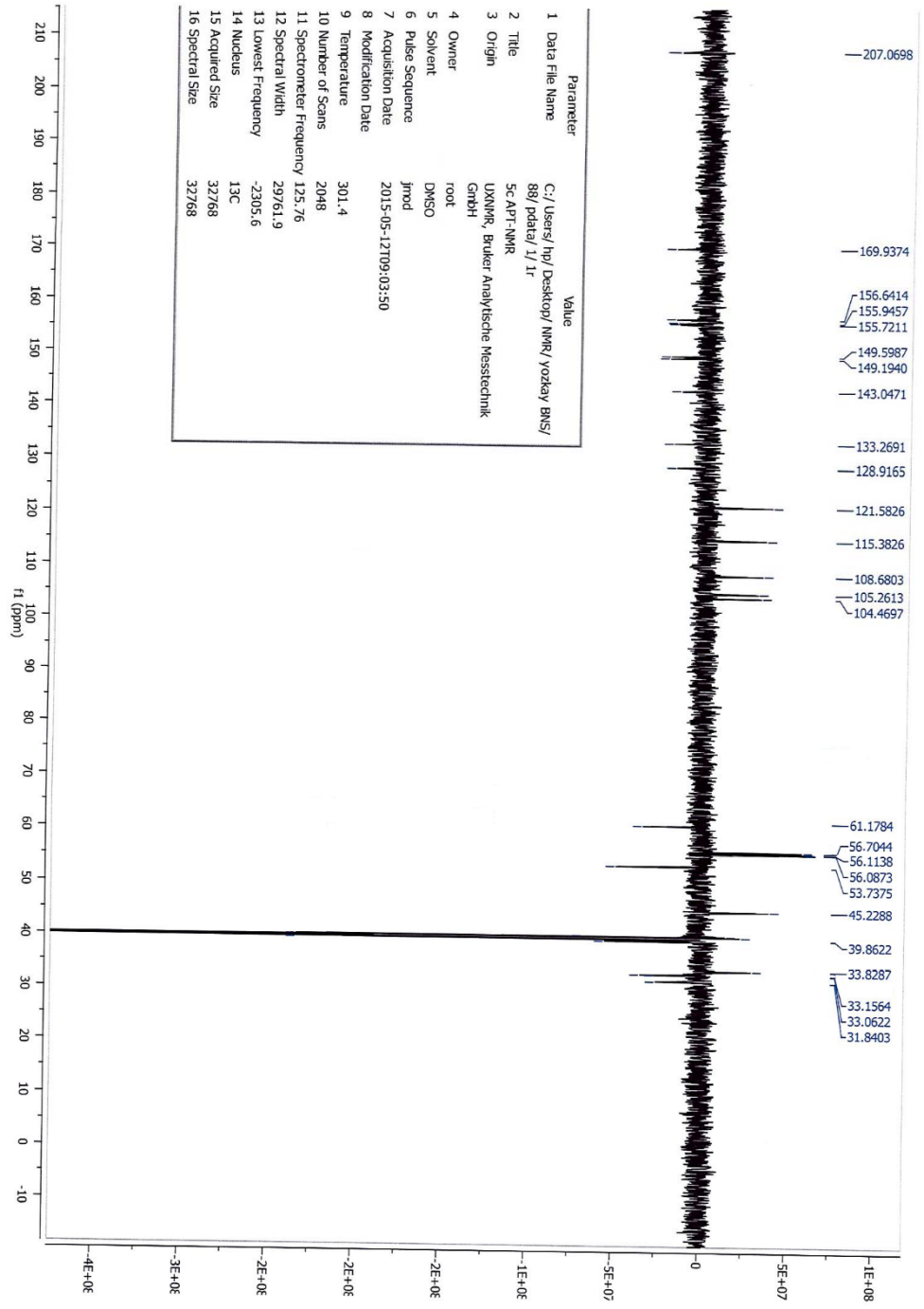
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 14:28:17
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\5c1.ispd
Spectrum name	5c1
Sample name	Ni-5a
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



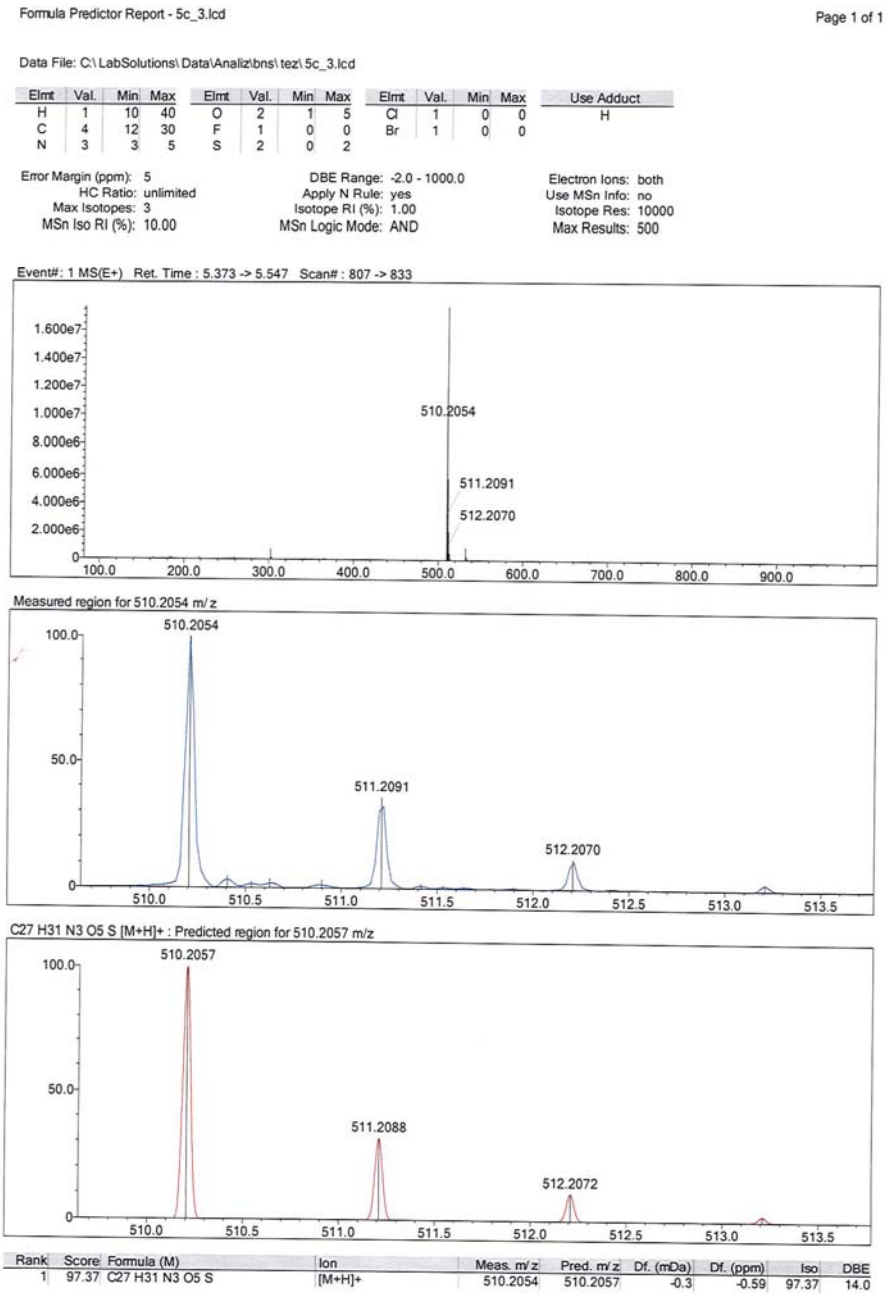
Şekil 72. Bileşik 3'e Ait IR Spektrumu



Şekil 73. Bileşik 3'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

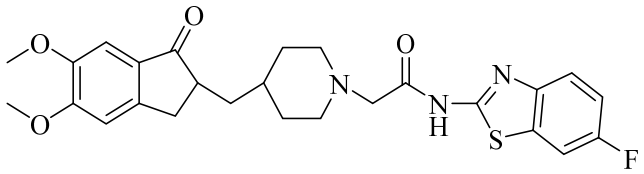


Şekil 74. Bileşik 3'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 75. Bileşik 3'e Ait Kütle Spektrumu

N-(6-Florobenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (4)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 212.5 °C. Verim: %88.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3265 (N-H gerilim bandı), 1701 (İndanon C=O gerilim bandı), 1676 (Amit C=O gerilim bandı), 1604-1456 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1199 (C-N gerilim bandı), 1124 (C-O gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.20-1.28 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.45 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.65-1.66 (1H, m, $H_{4'}$), 1.70-1.75 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.17-2.21 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.64-2.68 (2H, m, H_3), 2.89 (2H, t, *J*=11.55 Hz, -C$\underline{H}_2$-), 3.22 (2H, s, -C$\underline{H}_2$CO-), 3.39 (1H, s, H_2), 3.79 (3H, s, C_5-OC$\underline{H}_3$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H}_3$), 7.06 (1H, s, H_4), 7.09 (1H, s, H_7), 7.27-7.32 (1H, m, $H_{7''}$), 7.74-7.77 (1H, m, $H_{4''}$), 7.89-7.91 (1H, m, $H_{5''}$), 9.75 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 31.80 (1C, C_3), 33.09 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.80 (1C, $C_{4'}$), 40.02 (1C, -$\underline{C}H_2$-), 45.21 (1C, C_2), 53.71 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.39 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 61.14 (1C, -$\underline{C}H_2$-CO-), 104.46 (1C, C_4), 108.53 (1C, C_7), 120.04 (1C, $C_{4''}$), 122.12 (1C, $C_{7''}$), 123.59 (1C, $C_{5''}$), 128.91 (1C, C_{7a}), 131.79 (1C, $C_{7''a}$), 133.15 (1C, $C_{6''}$), 148.03 (1C, C_5), 149.19 (1C, C_6), 149.59 (1C, C_{3a}), 155.71 (1C, $C_{3''a}$), 158.74 (1C, $C_{2''}$), 170.31 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.06 (1C, C_1).

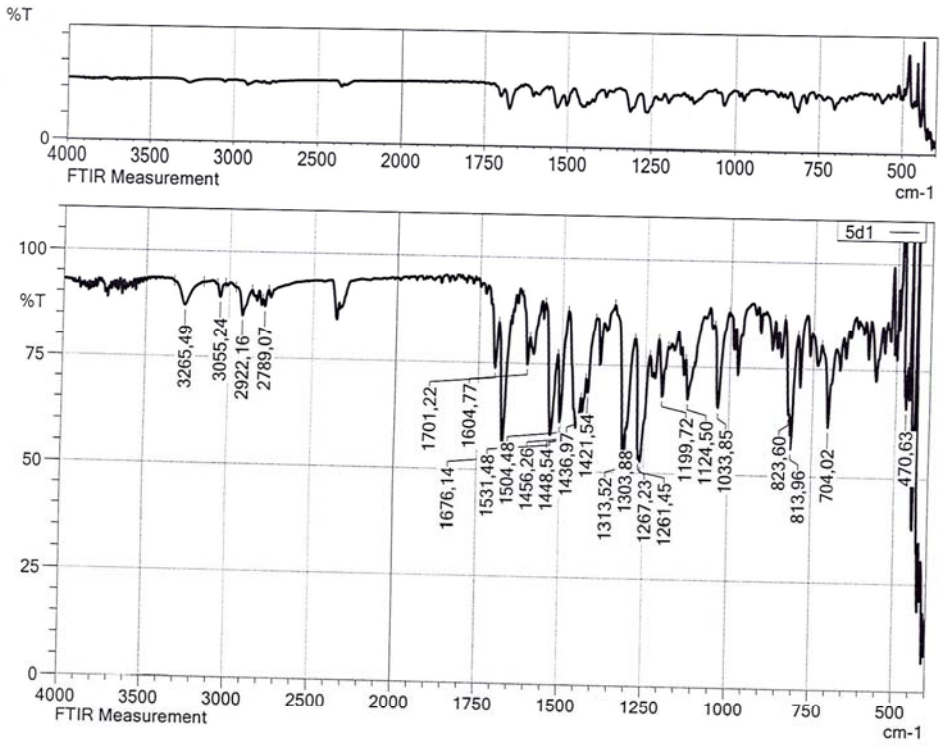
Elemental analiz: $C_{26}H_{28}N_3O_4FS$, Hesaplanan (%): C, 62.76; H, 5.67; N, 8.44; S, 6.44. Bulunan (%): C, 62.75; H, 5.66; N, 8.42; S, 6.43.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{26}H_{28}N_3O_4FS$ için Hesaplanan: 498.1857. Bulunan: 498.1862.

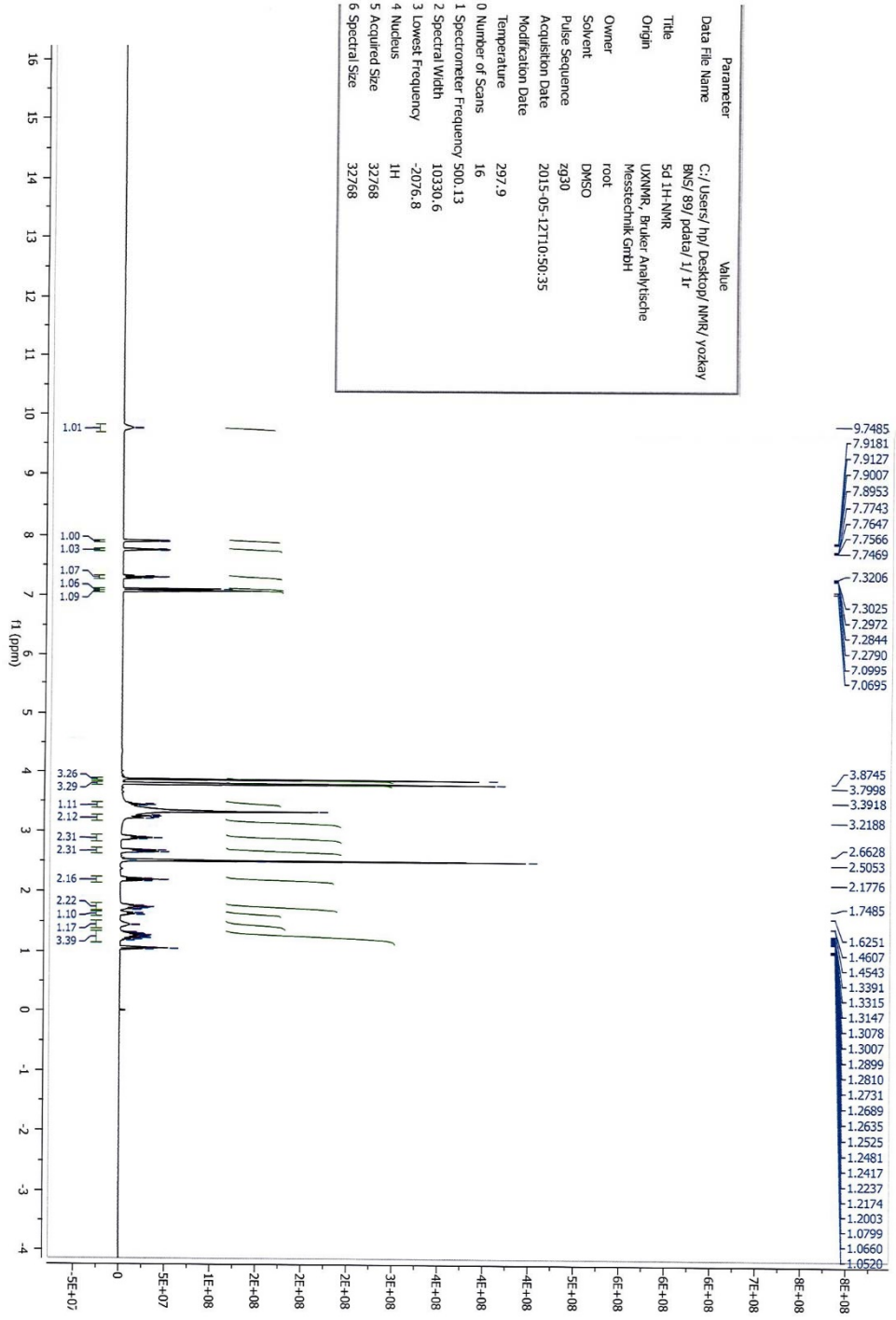
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

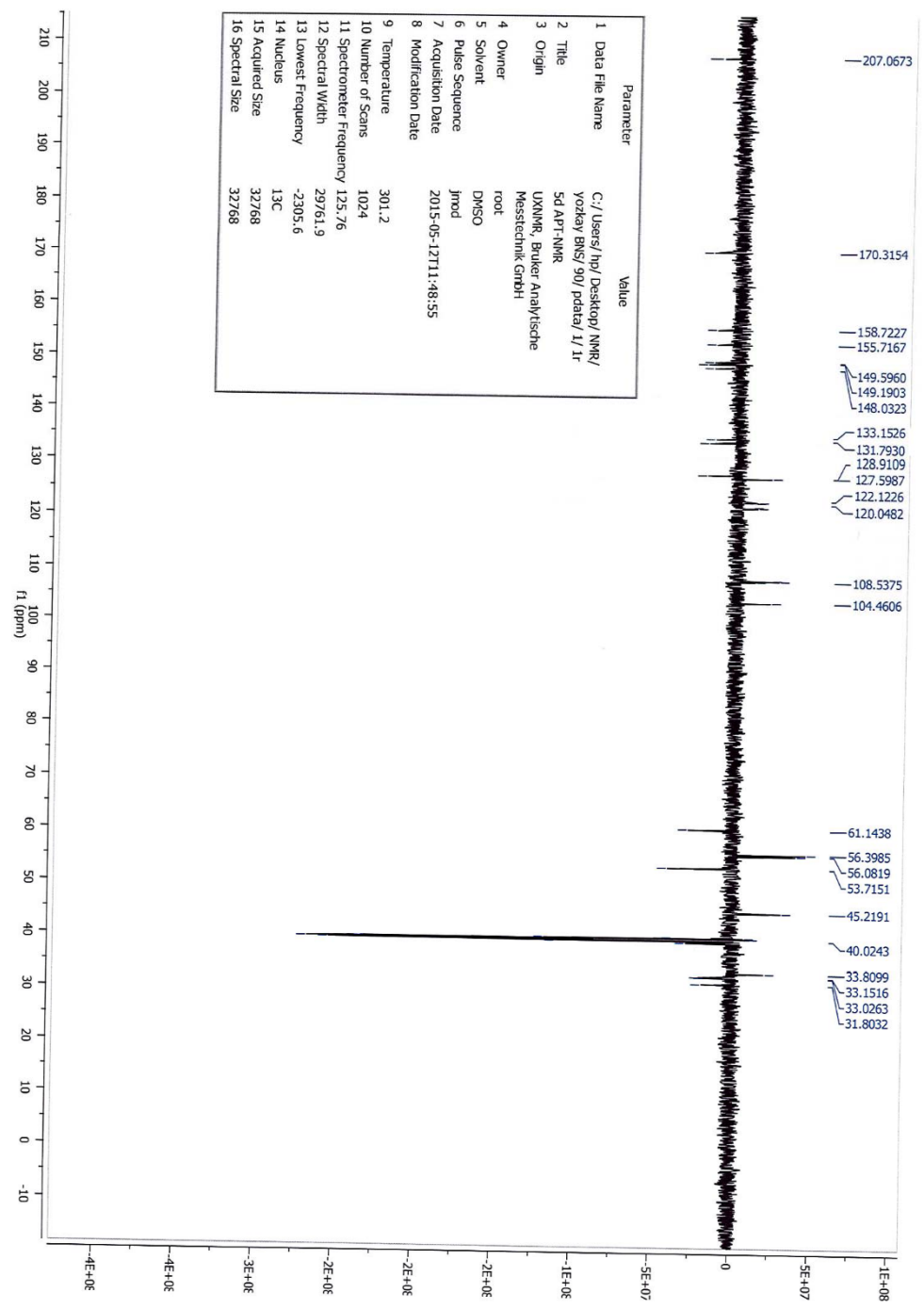
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 14:31:36
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\5d1.ispd
Spectrum name	5d1
Sample name	Ni-5a
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



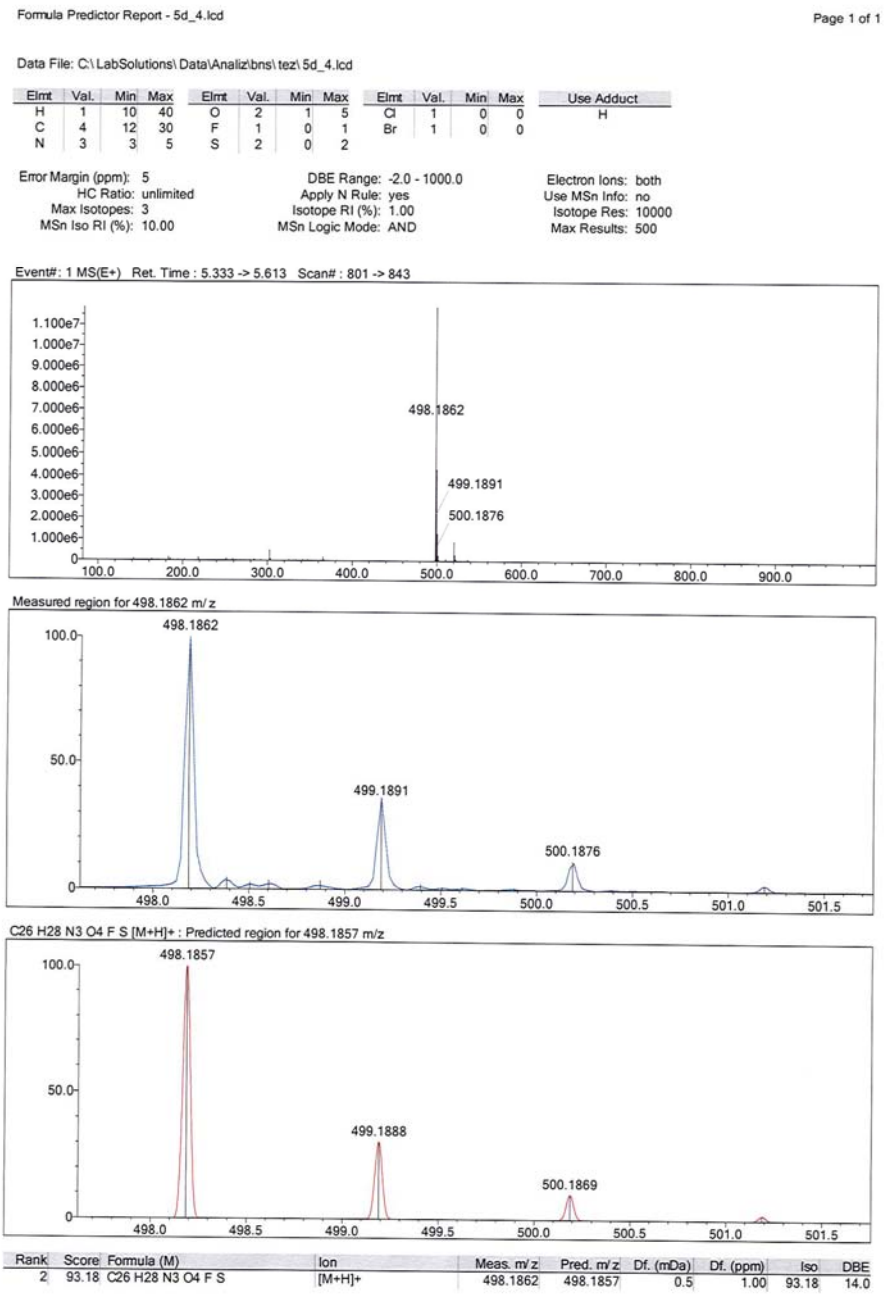
Şekil 76. Bileşik 4'e Ait IR Spektrumu



Şekil 77. Bileşik 4'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

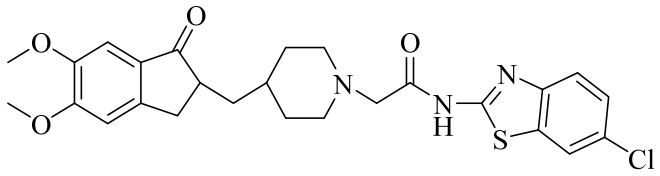


Şekil 78. Bileşik 4'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 79. Bileşik 4'e Ait Kütle Spektrumu

N-(6-Klorobenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (5)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 171.7 ˚C. Verim: %84.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3292 (N-H gerilim bandı), 1705 (İndanon C=O gerilim bandı), 1676 (Amit C=O gerilim bandı), 1593-1444 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1261 (C-N gerilim bandı), 1033 (C-O gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.21-1.30 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.45 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.62-1.65 (1H, m, $H_{4'}$), 1.70-1.75 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.18-2.22 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.65-2.69 (2H, m, H_3), 2.90 (2H, t, *J*=11.70 Hz, -C$\underline{H}_2$-), 3.22 (2H, s, -C$\underline{H}_2$CO-), 3.35 (1H, s, H_2), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H}_3$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H}_3$), 7.07 (1H, s, H_4), 7.10 (1H, s, H_7), 7.46 (1H, dd, *J*=2.20 Hz ve *J*=8.60 Hz, $H_{5''}$), 7.74 (1H, d, *J*=8.60 Hz, $H_{4''}$), 8.14 (1H, d, *J*=2.15 Hz, $H_{7''}$), 9.74 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 31.78 (1C, C_3), 33.08 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.80 (1C, $C_{4'}$), 40.02 (1C, -$\underline{C}H_2$-), 45.21 (1C, C_2), 53.70 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.39 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 61.15 (1C, -$\underline{C}H_2$-CO-), 104.45 (1C, C_4), 108.66 (1C, C_7), 121.91 (1C, $C_{4''}$), 122.18 (1C, $C_{7''}$), 126.94 (1C, $C_{5''}$), 128.91 (1C, C_{7a}), 131.33 (1C, $C_{7''a}$), 133.66 (1C, $C_{6''}$), 147.66 (1C, C_5), 149.18 (1C, C_6), 149.59 (1C, C_{3a}), 155.71 (1C, $C_{3''a}$), 158.90 (1C, $C_{2''}$), 170.43 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.06 (1C, C_1).

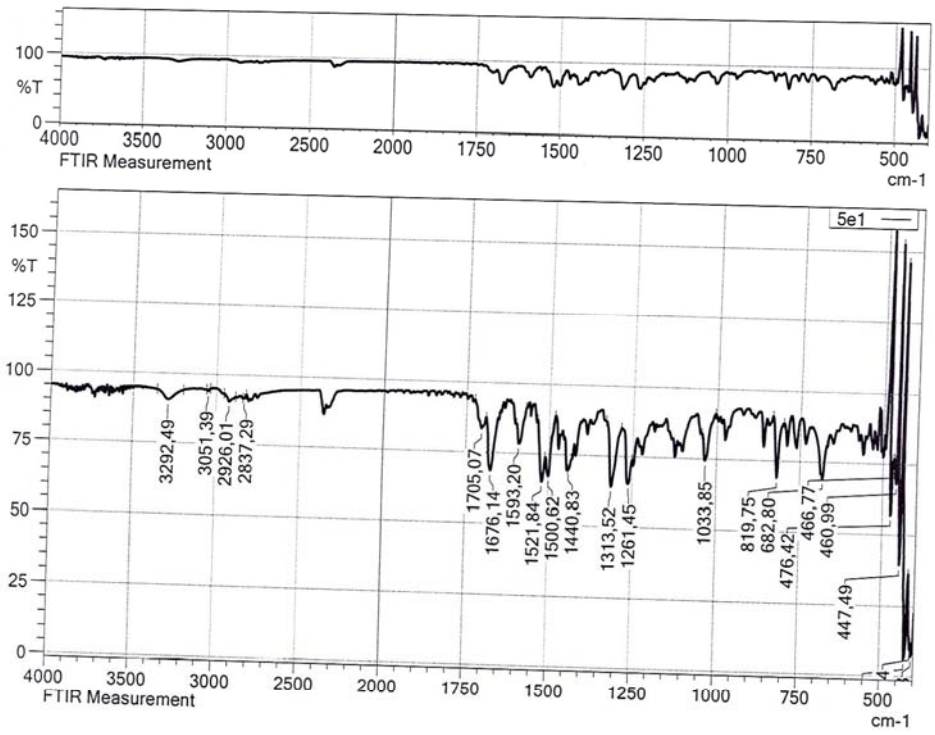
Elemental analiz: $C_{26}H_{28}N_3O_4SCl$, Hesaplanan (%): C, 60.75; H, 5.49; N, 8.17; S, 6.24. Bulunan (%): C, 60.73; H, 5.48; N, 8.18; S, 6.25.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{26}H_{28}N_3O_4SCl$ için Hesaplanan: 514.1562. Bulunan: 514.1562.

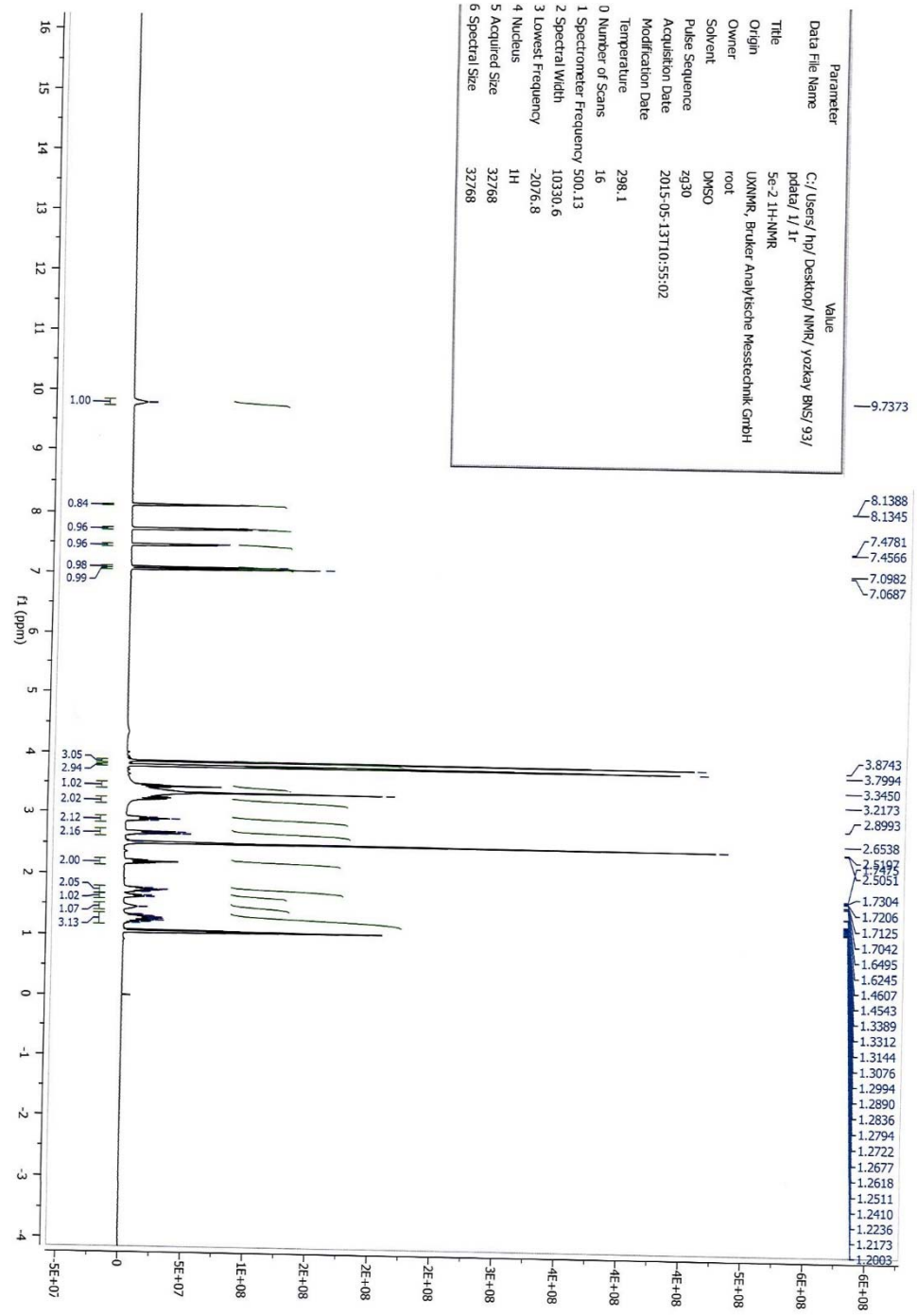
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

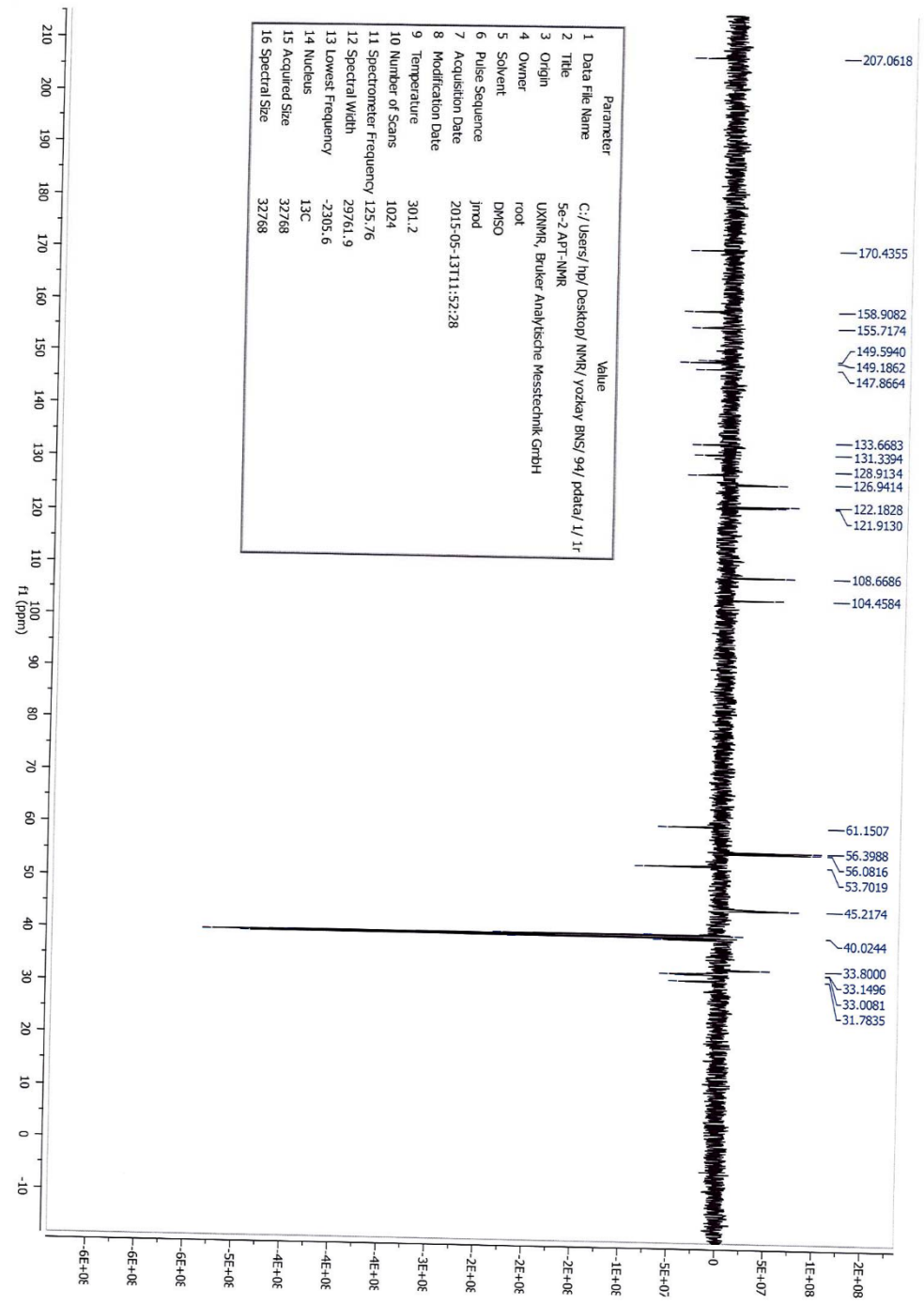
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 14:34:54
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\5e1.ispd
Spectrum name	5e1
Sample name	Ni-5a
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



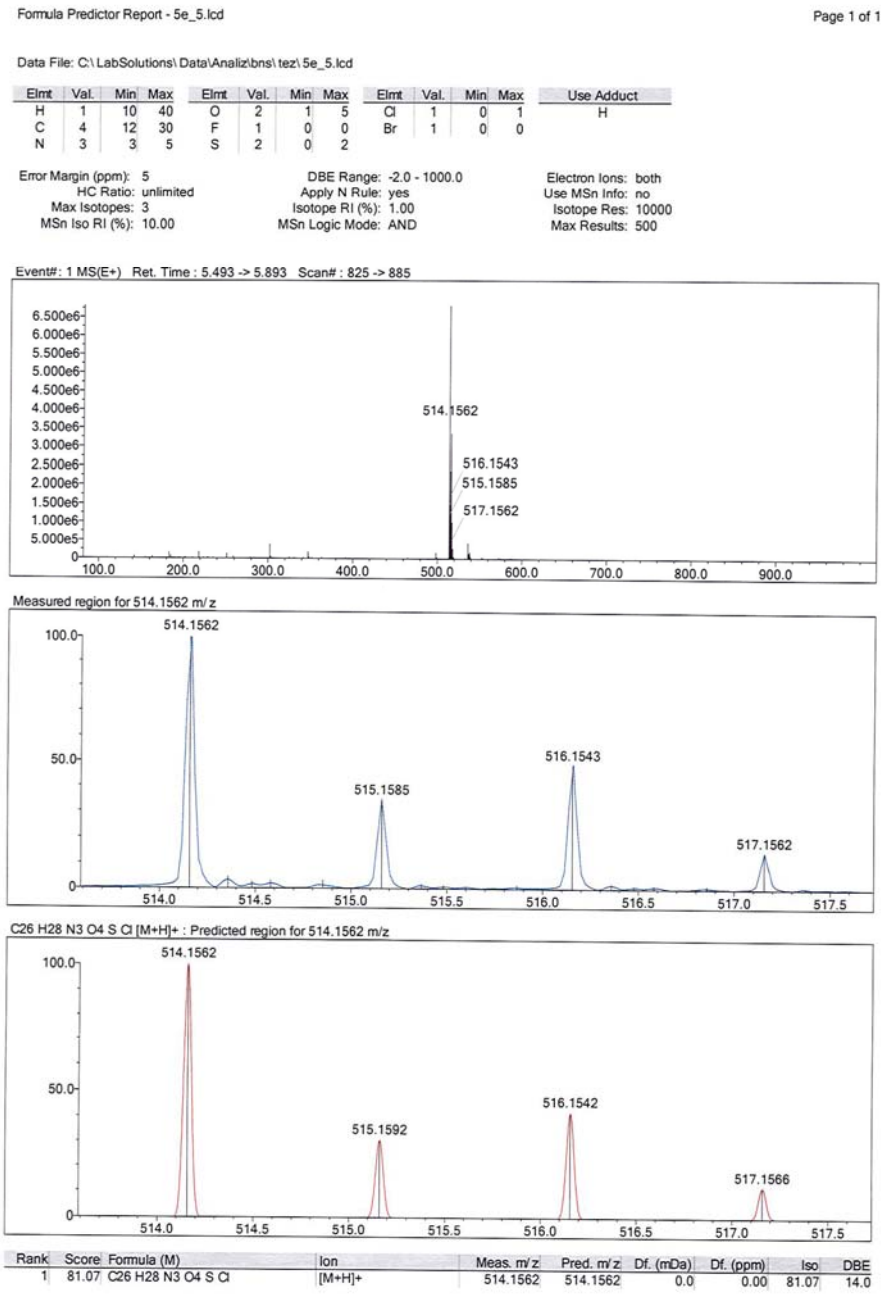
Şekil 80. Bileşik 5'e Ait IR Spektrumu



Şekil 81. Bileşik 5'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

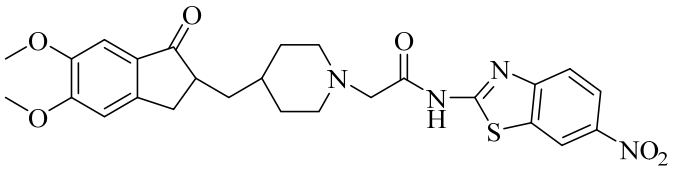


Şekil 82. Bileşik 5'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 83. Bileşik 5'e Ait Kütle Spektrumu

N-(6-Nitrobenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (6)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 132.4 ˚C. Verim: %89.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3296 (N-H gerilim bandı), 1712 (İndanon C=O gerilim bandı), 1695 (Amit C=O gerilim bandı), 1506-1440 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1126 (C-N gerilim bandı), 1037 (C-O gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.25-1.31 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.48 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.64-1.67 (1H, m, $H_{4'}$), 1.70-1.77 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.26-2.30 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.66-2.69 (2H, m, H_3), 2.96 (2H, t, *J*=11.20 Hz, -C$\underline{H}_2$-), 3.25 (2H, s, -C$\underline{H}_2$CO-), 3.46 (1H, s, H_2), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H}_3$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H}_3$), 7.07 (1H, s, H_4), 7.10 (1H, s, H_7), 7.87 (1H, d, *J*=8.95 Hz, $H_{4''}$), 8.28 (1H, dd, *J*=2.40 Hz ve *J*=8.90 Hz, $H_{5''}$), 9.03 (1H, d, *J*=2.40 Hz, $H_{7''}$), 9.77 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 32.71 (1C, C_3), 33.84 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.87 (1C, $C_{4'}$), 40.02 (1C, -$\underline{C}$H$_2$-), 45.19 (1C, C_2), 53.60 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}$H$_3$), 56.40 (1C, C_6-O$\underline{C}$H$_3$), 59.98 (1C, -$\underline{C}$H$_2$-CO-), 103.76 (1C, C_4), 108.67 (1C, C_7), 120.83 (1C, $C_{4''}$), 122.16 (1C, $C_{7''}$), 127.31 (1C, $C_{5''}$), 128.84 (1C, C_{7a}), 131.48 (1C, $C_{7''a}$), 133.42 (1C, $C_{6''}$), 148.61 (1C, C_5), 149.36 (1C, C_6), 149.63 (1C, C_{3a}), 155.67 (1C, $C_{3''a}$), 156.28 (1C, $C_{2''}$), 177.53 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.58 (1C, C_1).

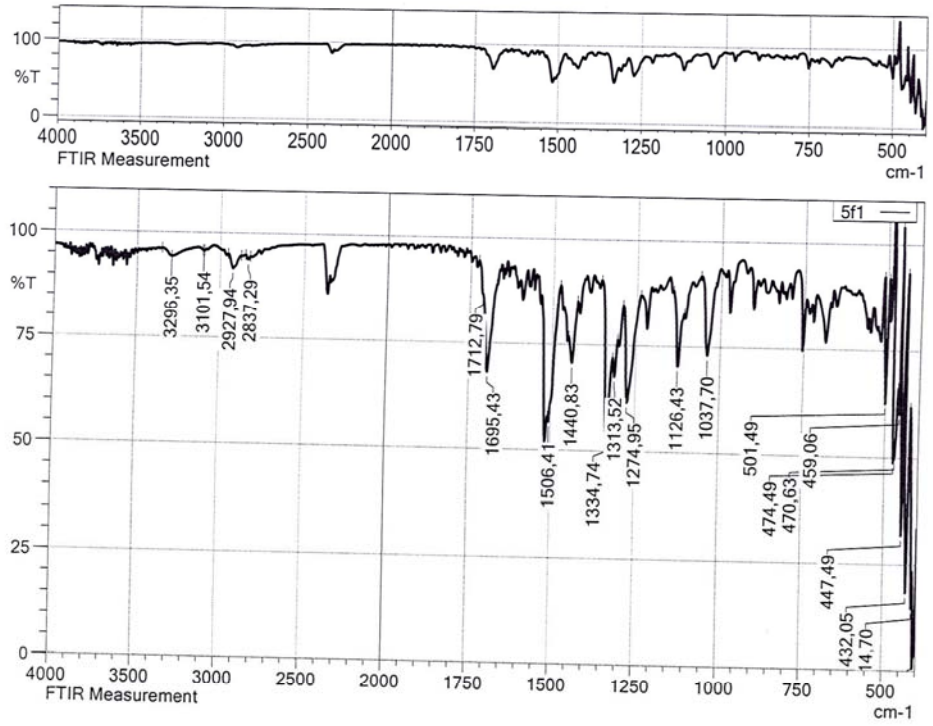
Elemental analiz: $C_{26}H_{28}N_4O_6S$, Hesaplanan (%): C, 59.53; H, 5.38; N, 10.68; S, 6.11. Bulunan (%): C, 59.51; H, 5.39; N, 10.66; S, 6.10.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{26}H_{28}N_4O_6S$ için Hesaplanan: 525.1802. Bulunan: 525.1806.

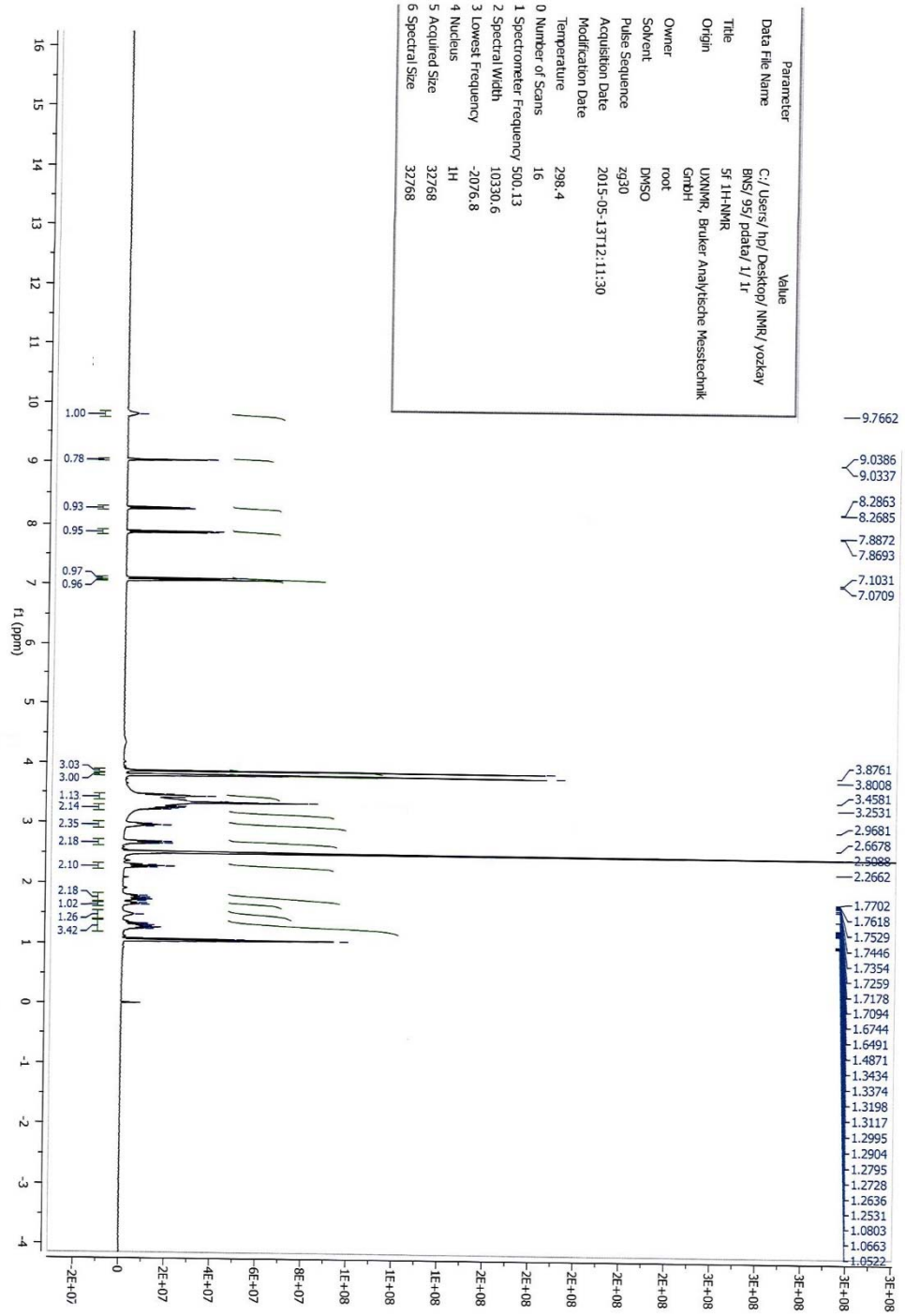
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

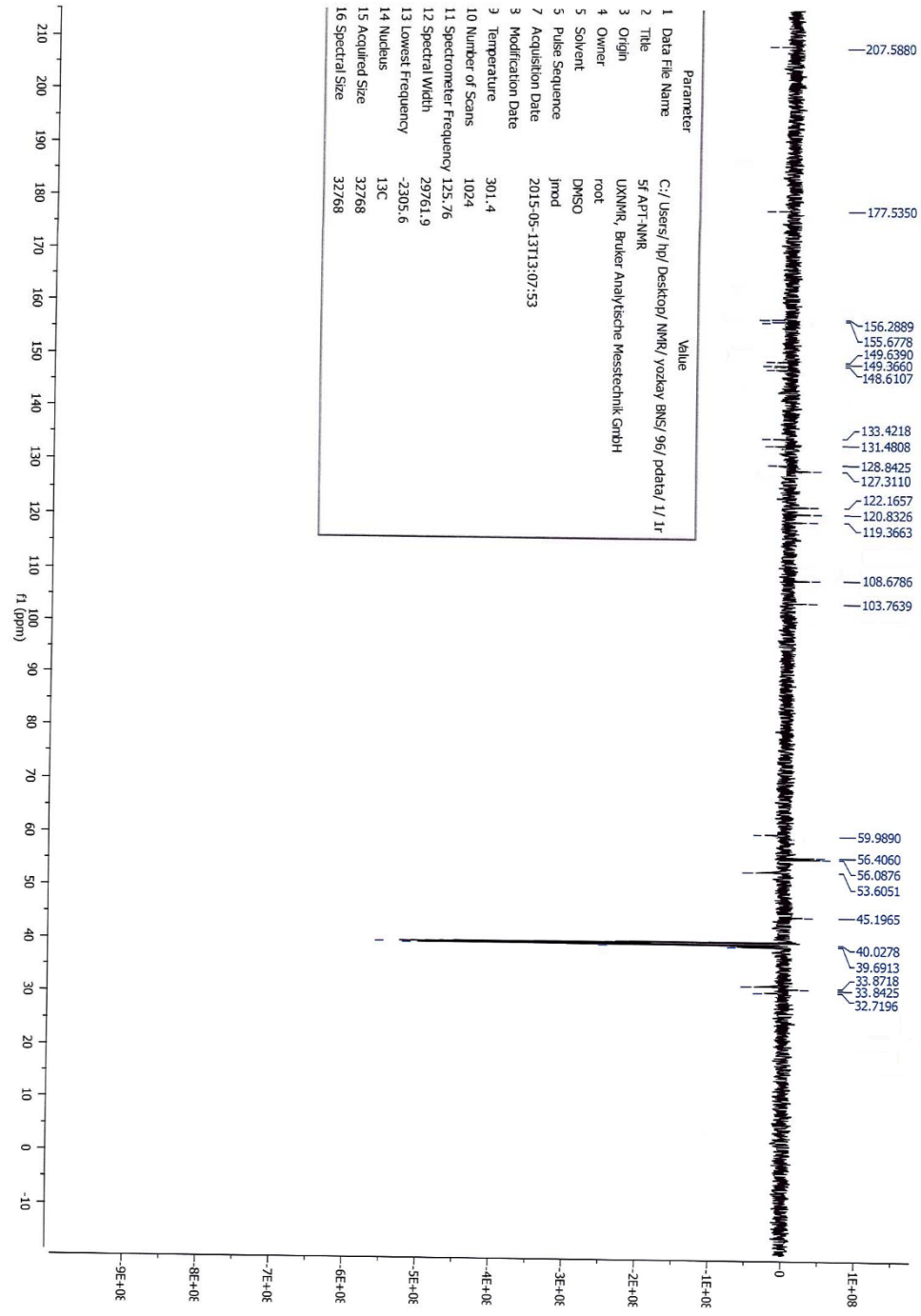
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 14:40:06
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\5f1.ispd
Spectrum name	5f1
Sample name	Ni-5a
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



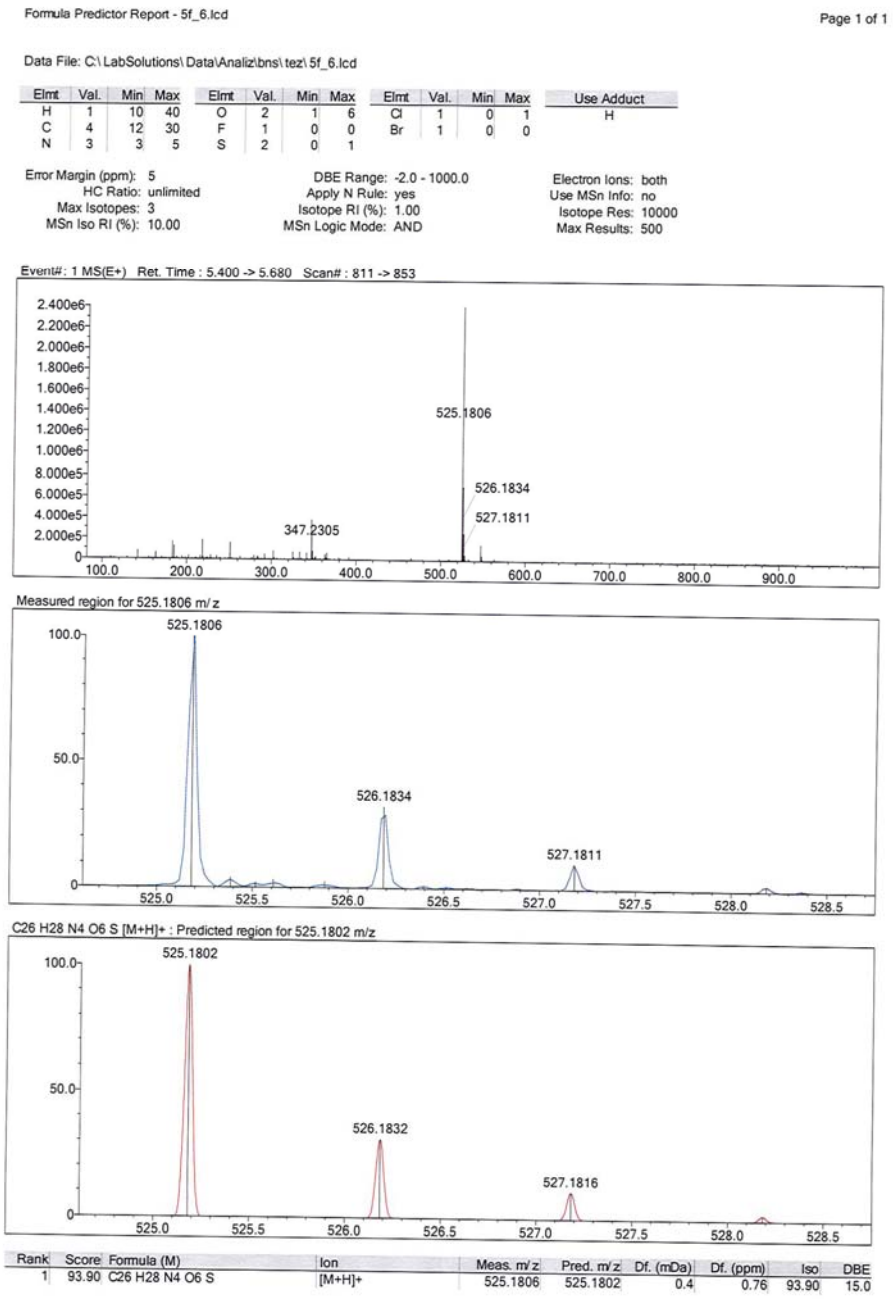
Şekil 84. Bileşik 6'ya Ait IR Spektrumu



Şekil 85. Bileşik 6'ya Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

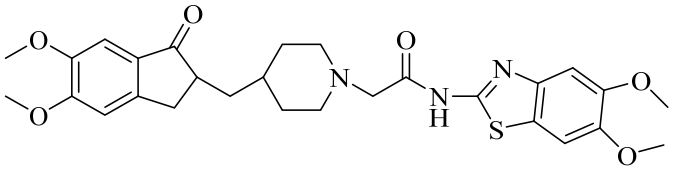


Şekil 86. Bileşik 6'ya Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 87. Bileşik 6'ya Ait Kütle Spektrumu

N-(5,6-Dimetoksibenzo[d]tiyazol-2-il)-2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)asetamit (7)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 136.5 ˚C. Verim: %82.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3263 (N-H gerilim bandı), 1695 (İndanon C=O gerilim bandı), 1683 (Amit C=O gerilim bandı), 1539-1435 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1201 (C-N gerilim bandı), 1159 (C-O gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.20-1.30 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.45 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.62-1.65 (1H, m, $H_{4'}$), 1.70-1.77 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.17-2.21 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.65-2.69 (2H, m, H_3), 2.89 (2H, t, *J*=11.60 Hz, -C$\underline{H}_2$-), 3.18 (2H, s, -C$\underline{H}_2$CO-), 3.31 (1H, s, H_2), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H}_3$), 3.81 (3H, s, $C_{5''}$-OC$\underline{H}_3$), 3.83 (3H, s, $C_{6''}$-OC$\underline{H}_3$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H}_3$), 7.07 (1H, s, H_4), 7.10 (1H, s, H_7), 7.30 (1H, s, $H_{4''}$), 7.55 (1H, s, $H_{7''}$), 9.78 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 31.85 (1C, C_3), 33.08 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.15 (1C, $C_{4'}$), 39.68 (1C, -$\underline{C}$H$_2$-), 45.22 (1C, C_2), 53.73 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}$H$_3$), 56.12 (1C, $C_{5''}$-O$\underline{C}$H$_3$), 56.33 (1C, $C_{6''}$-O$\underline{C}$H$_3$), 56.46 (1C, C_6-O$\underline{C}$H$_3$), 61.12 (1C, -$\underline{C}$H$_2$-CO-), 104.03 (1C, C_4), 104.26 (1C, $C_{4''}$), 104.46 (1C, $C_{7''}$), 108.67 (1C, C_7), 123.38 (1C, $C_{7''a}$), 128.91 (1C, C_{7a}), 142.47 (1C, $C_{5''}$), 142.95 (1C, $C_{6''}$), 148.56 (1C, C_6), 149.42 (1C, C_{3a}), 150.28 (1C, $C_{3''a}$), 155.72 (1C, C_5), 156.40 (1C, $C_{2''}$), 169.61 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.07 (1C, C_1).

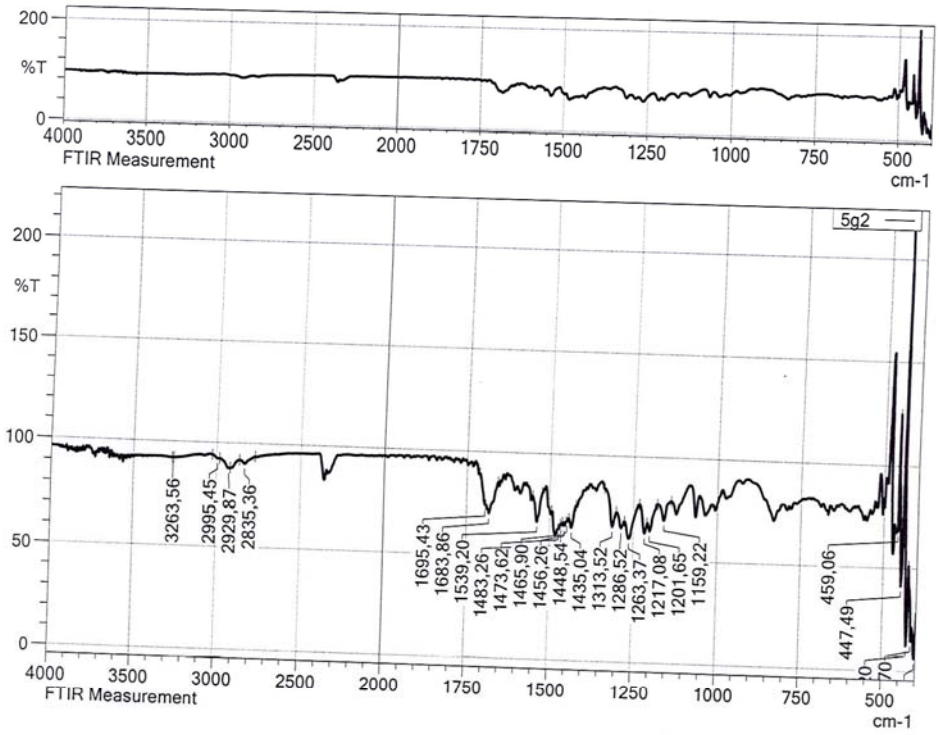
Elemental analiz: $C_{28}H_{33}N_3O_6S$, Hesaplanan (%): C, 62.32; H, 6.16; N, 7.79; S, 5.94. Bulunan (%): C, 62.30; H, 6.17; N, 7.80; S, 5.93.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{28}H_{33}N_3O_6S$ için Hesaplanan: 540.2163. Bulunan: 540.2163.

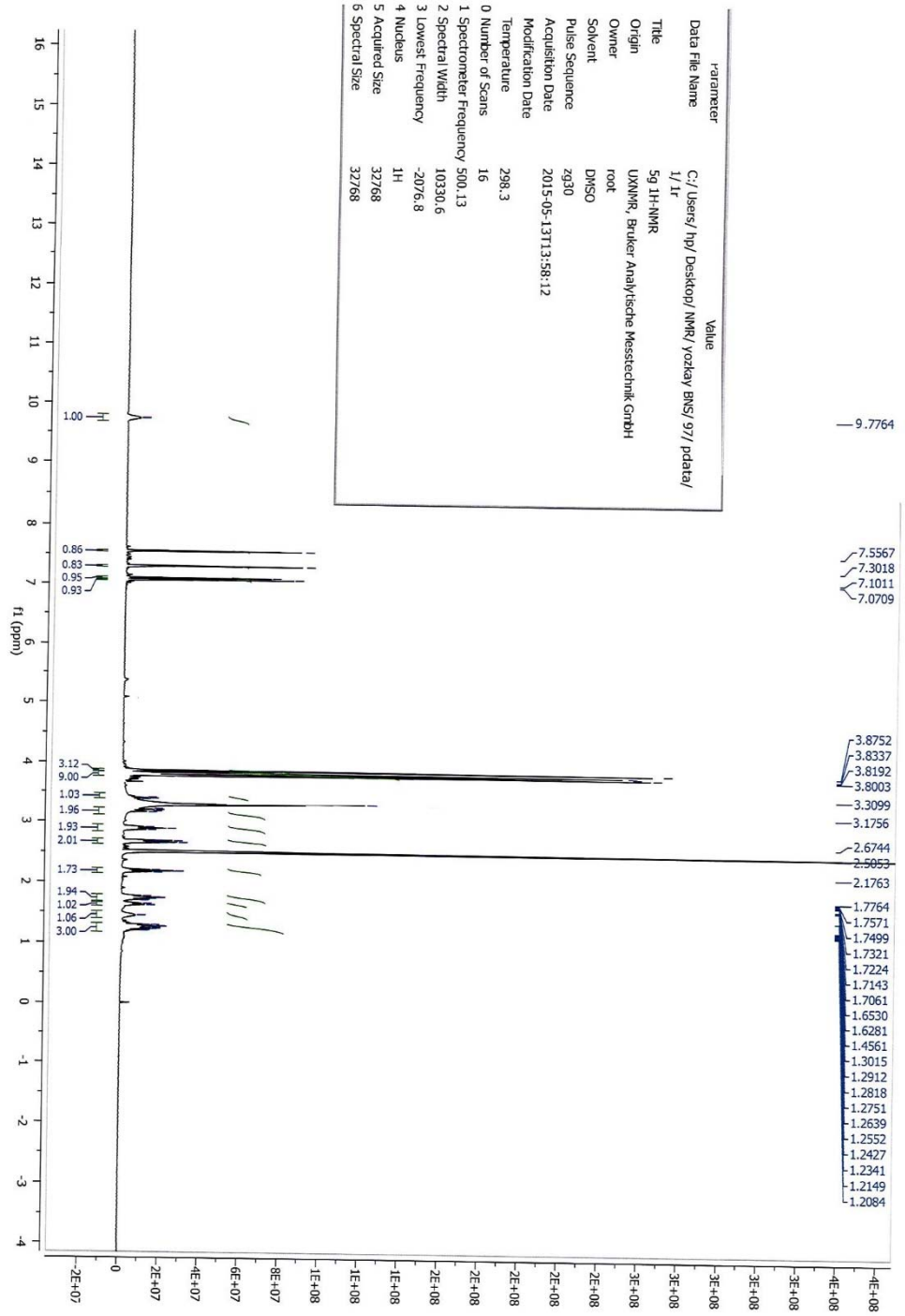
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

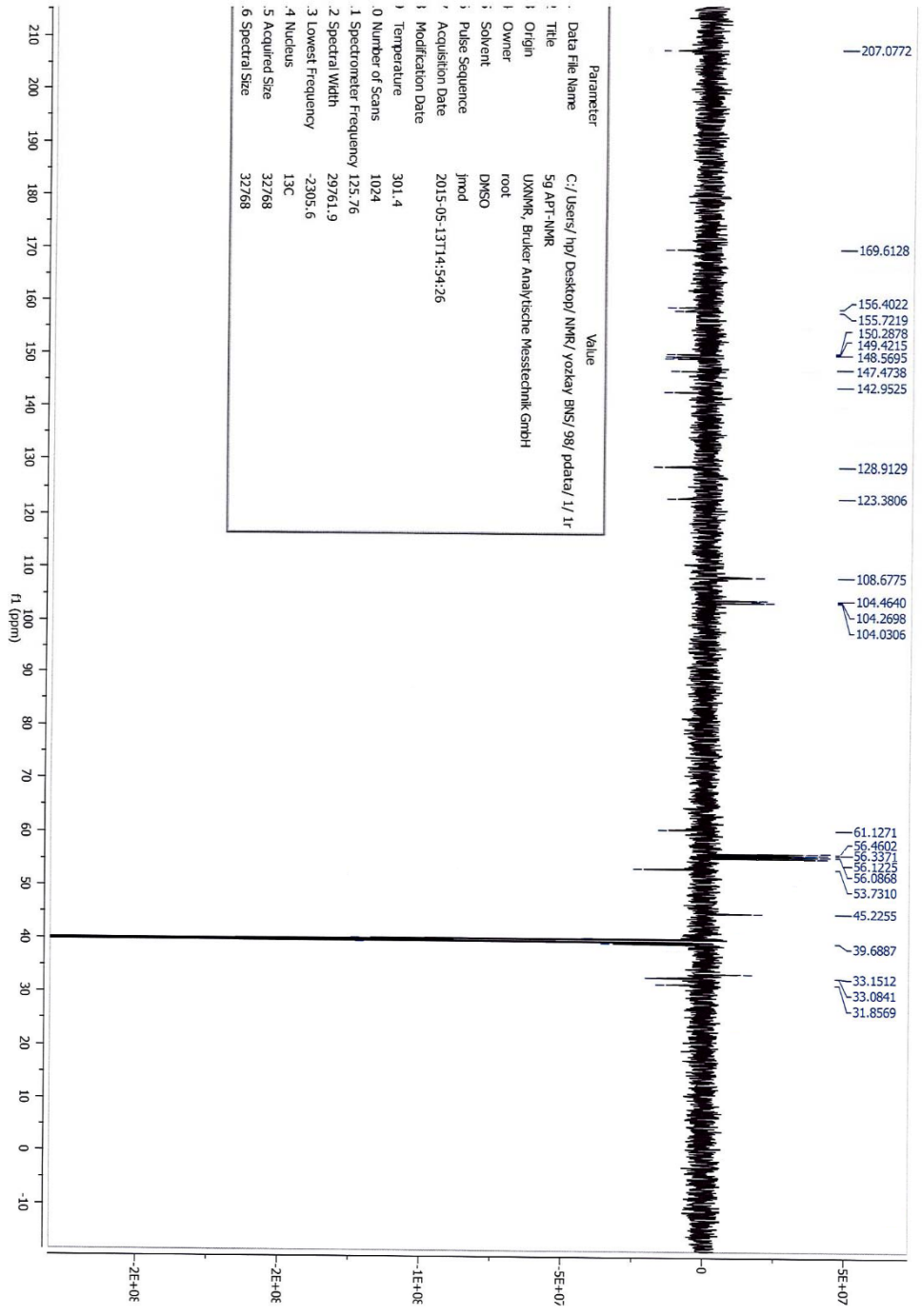
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 14:44:40
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\5g2.ispd
Spectrum name	5g2
Sample name	Ni-5a
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



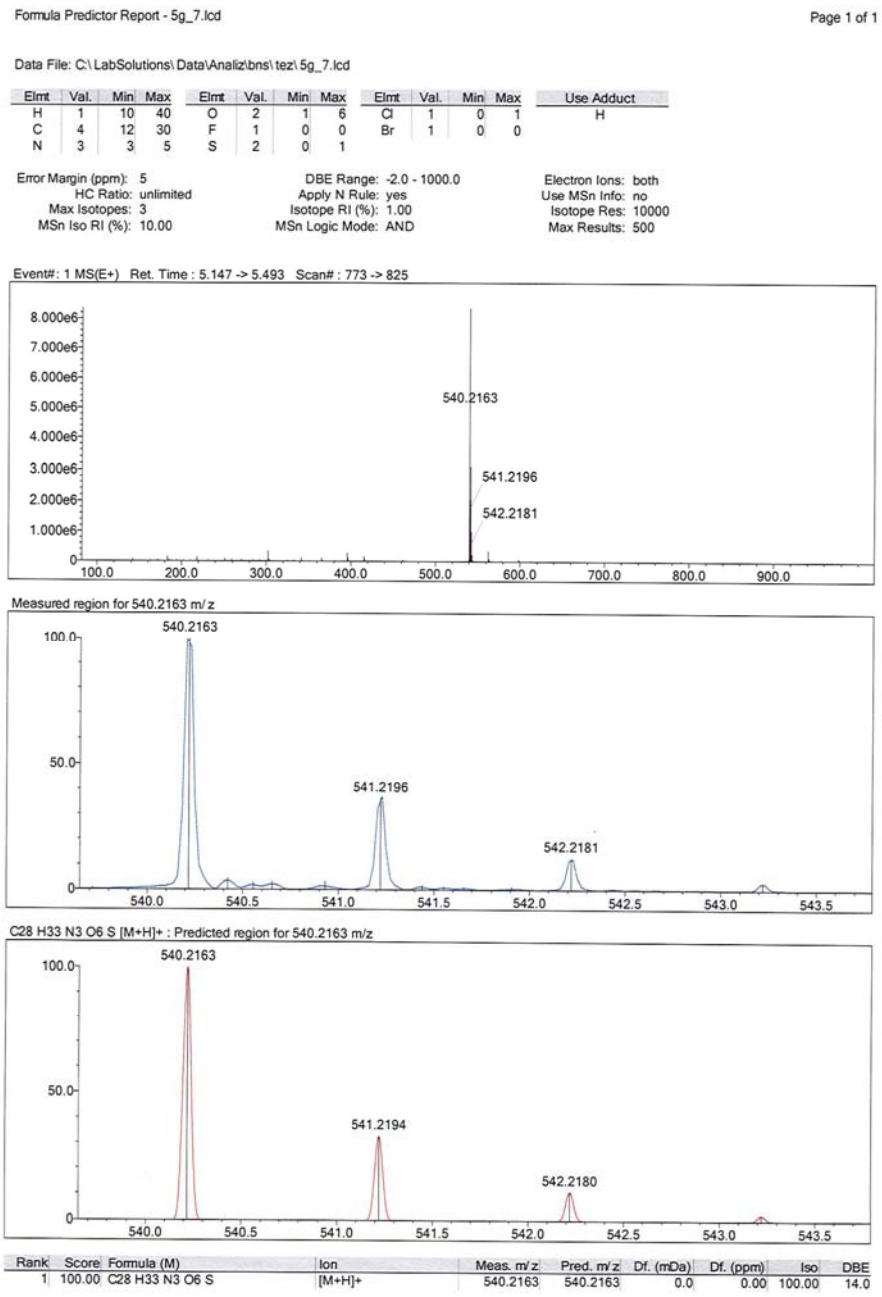
Şekil 88. Bileşik 7'ye Ait IR Spektrumu



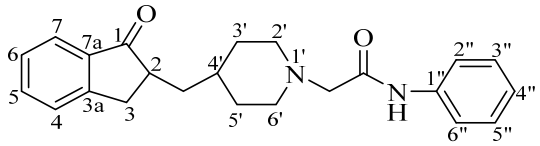
Şekil 89. Bileşik 7'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 99. Bileşik 7'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu

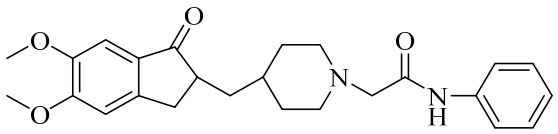


Şekil 91. Bileşik 7'ye Ait Kütle Spektrumu



Şekil 92. 8-14 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı

2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-fenilasetamit (8)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 174.1 ˚C. Verim: %92.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3290 (N-H gerilim bandı), 1697 (İndanon C=O gerilim bandı), 1681 (Amit C=O gerilim bandı), 1589-1442 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1037 (C-N gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.25-1.38 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.46 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.63-1.65 (1H, m, $H_{4'}$), 1.71-1.78 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.08-2.15 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.50-2.51 (2H, m, H_3), 2.70 (2H, t, *J*=11.45 Hz, -C$\underline{H}_2$-), 3.05 (2H, s, -C$\underline{H}_2$CO-), 3.30-3.33 (1H, m, H_2), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H}_3$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H}_3$), 7.08 (1H, s, H_4), 7.10 (1H, s, H_7), 7.29 (1H, m, $H_{4''}$), 7.31-7.33 (2H, m, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 7.64 (2H, dd, *J*=2.40 Hz ve *J*=8.60 Hz, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 9.66 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 33.03 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.14 (1C, C_3), 33.82 (1C, $C_{4'}$), 40.02 (1C, -$\underline{C}$H$_2$-), 45.22 (1C, C_2), 53.94 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}$H$_3$), 56.46 (1C, C_6-O$\underline{C}$H$_3$), 60.93 (1C, -$\underline{C}$H$_2$-CO-), 104.46 (1C, C_4), 108.68 (1C, C_7), 119.88 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 123.84 (1C, $C_{4''}$), 129.13 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 128.91 (1C, C_{7a}), 139.03 (1C, $C_{1''}$), 149.20 (1C, C_{3a}), 155.65 (1C, C_6), 155.72 (1C, C_5), 168.70 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.07 (1C, C_1).

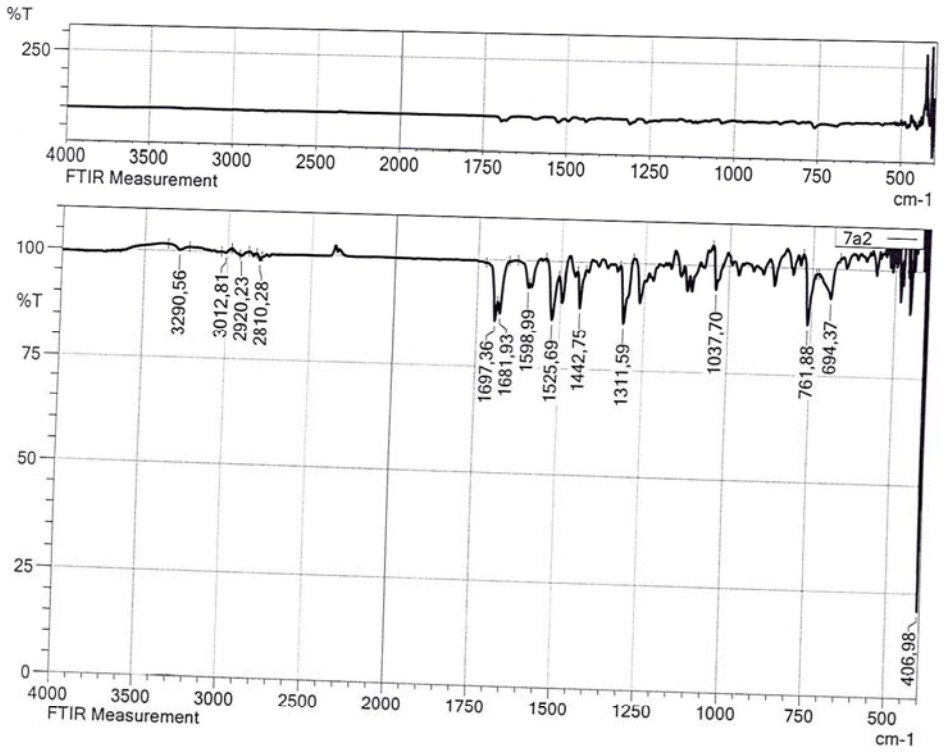
Elemental analiz: $C_{25}H_{30}N_2O_4$, Hesaplanan (%): C, 71.07; H, 7.16; N, 6.63. Bulunan (%): C, 71.05; H, 7.15; N, 6.62.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{25}H_{30}N_2O_4$ için Hesaplanan: 423.2278. Bulunan: 423.2298.

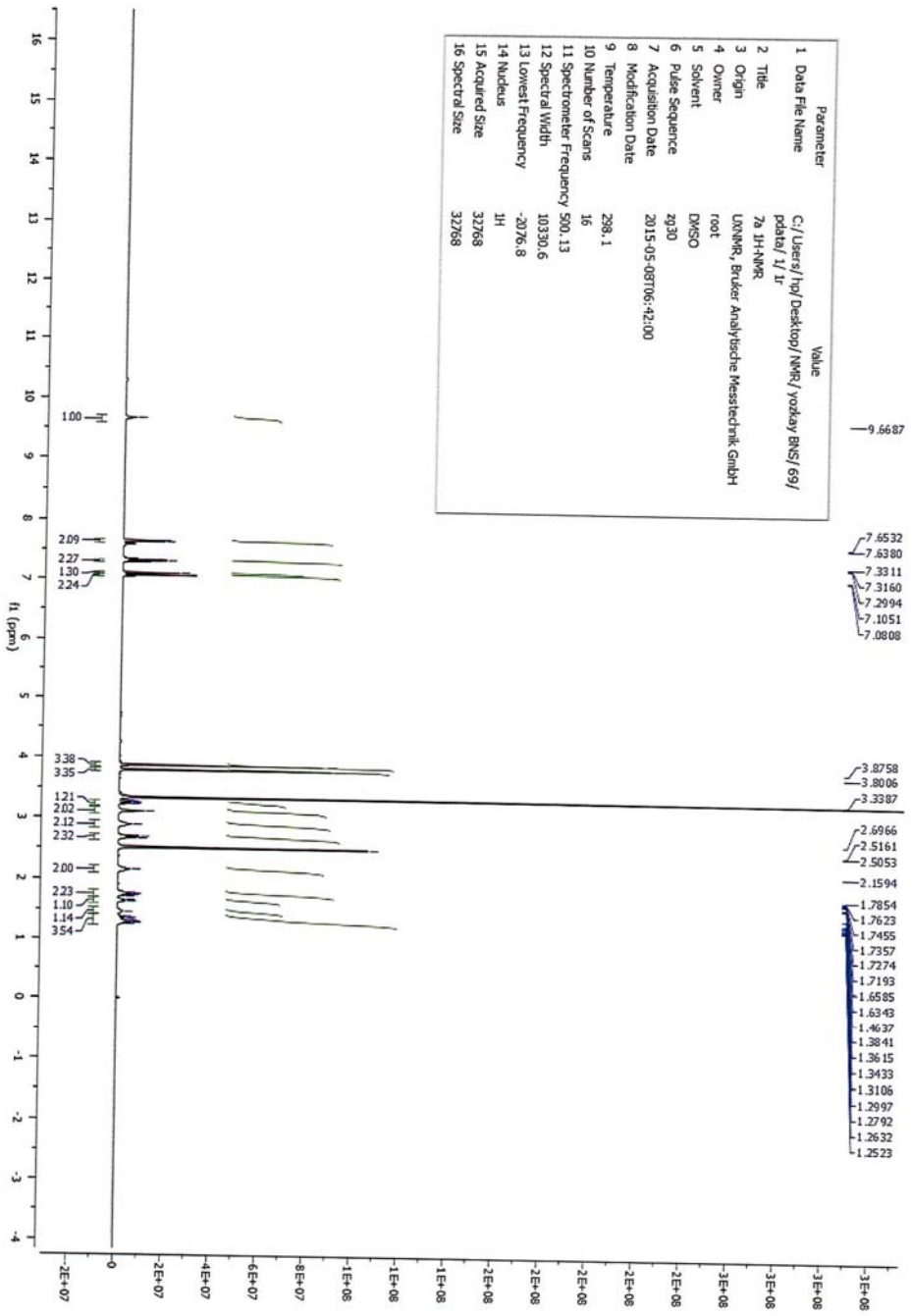
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

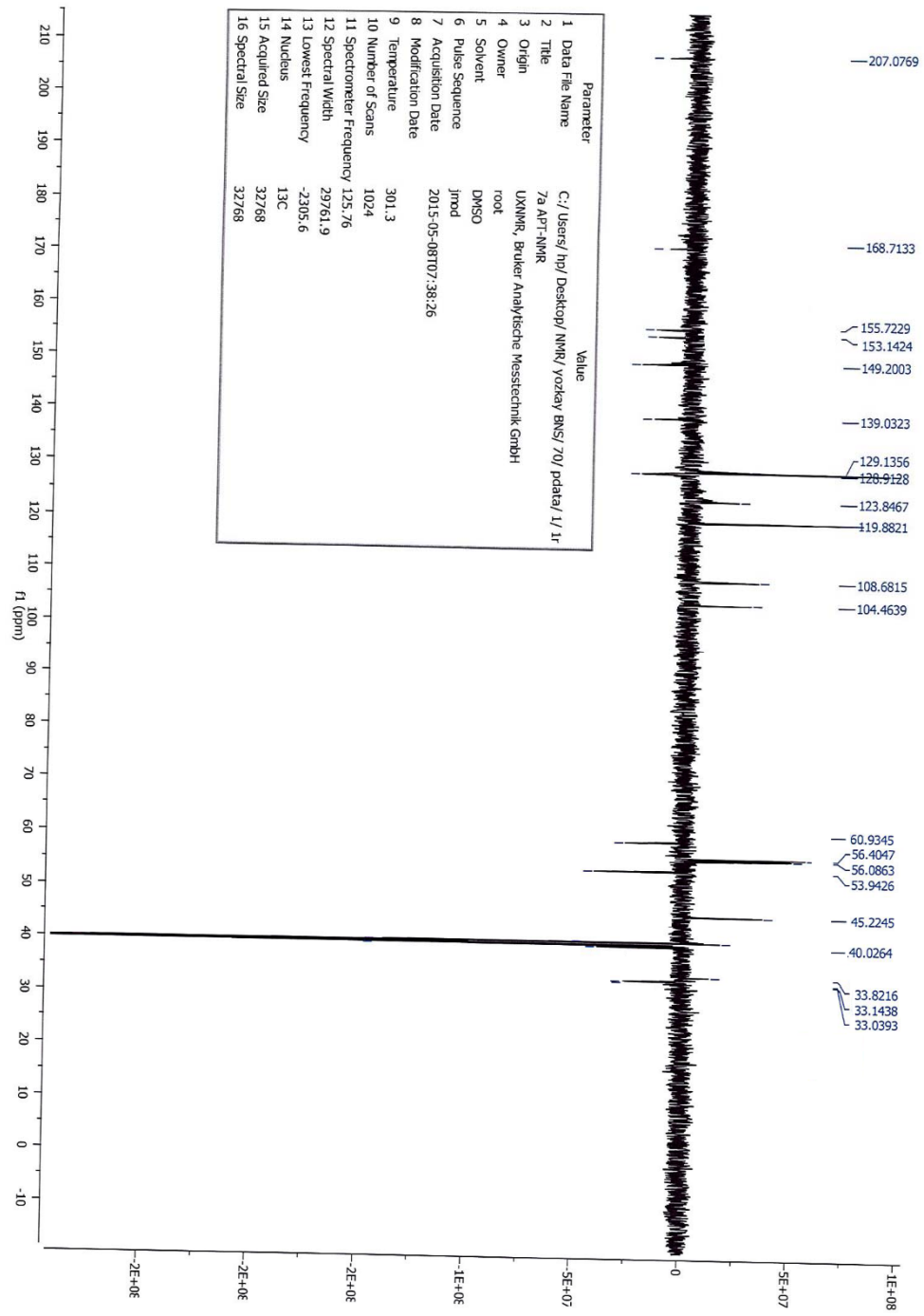
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 14:50:59
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\7a2.ispd
Spectrum name	7a2
Sample name	Ni-5a
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



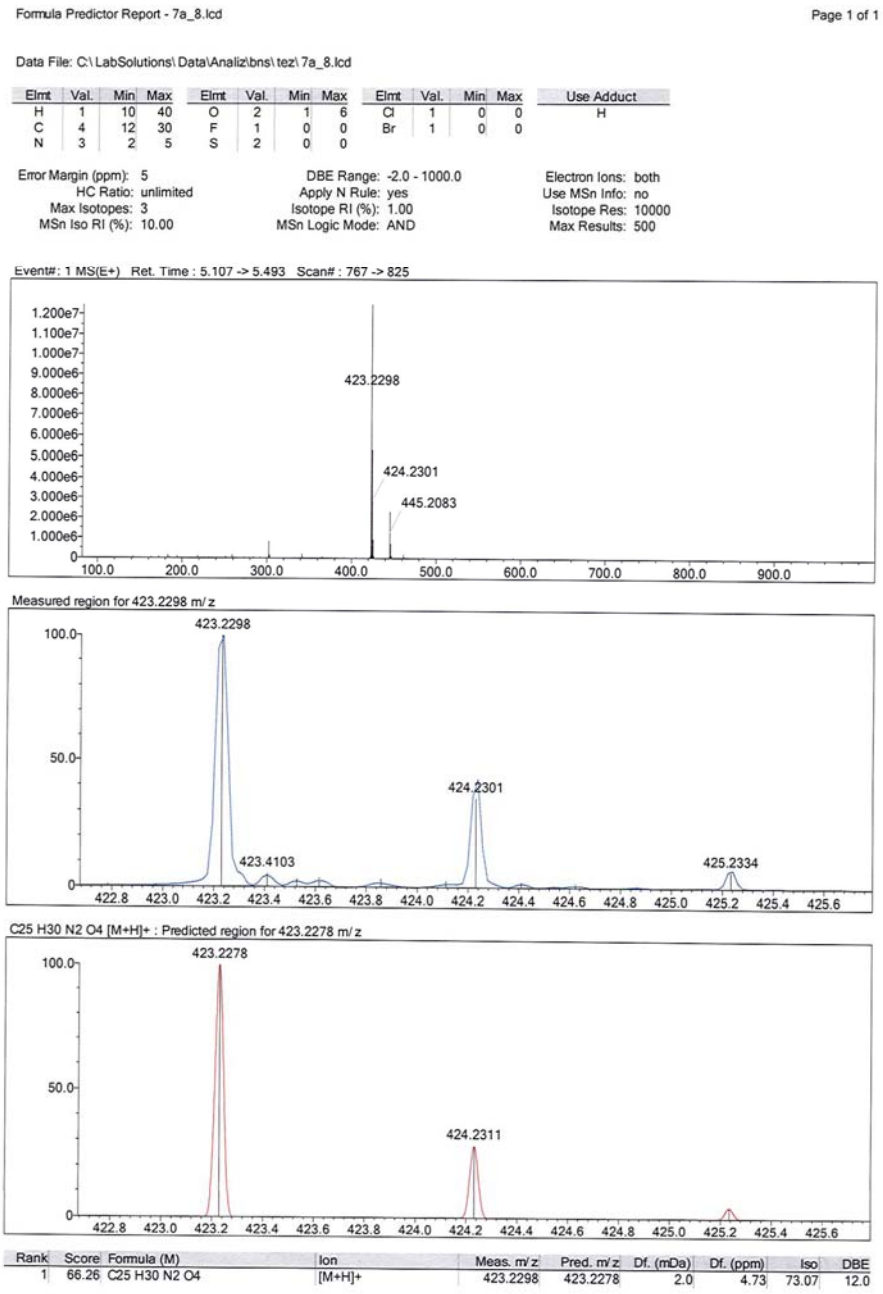
Şekil 93. Bileşik 8'e Ait IR Spektrumu



Şekil 94. Bileşik 8'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

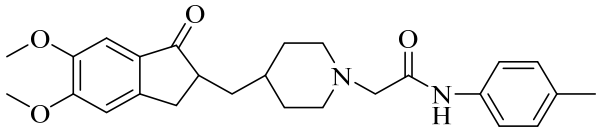


Şekil 95. Bileşik 8'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 96. Bileşik 8'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(p-tolil)asetamit (9)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 144.5 ˚C. Verim: %86.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3273 (N-H gerilim bandı), 1697 (İndanon C=O gerilim bandı), 1668 (Amit C=O gerilim bandı), 1589-1498 (C=C ve C=N gerilim bandları),1120 (C-N gerilim bandı), 810 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.24-1.36 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.45 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.62-1.65 (1H, m, $H_{4'}$), 1.71-1.75 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.09-2.16 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.26 (3H, s, -C$\underline{H}_3$), 2.65-2.69 (2H, m, H_3), 2.87 (2H, t, *J*=11.425 Hz, -C$\underline{H}_2$-), 3.07 (2H, s, -C$\underline{H}_2$CO-), 3.22-3.27 (1H, m, H_2), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H}_3$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H}_3$), 7.07 (1H, s, H_4), 7.10-7.12 (3H, m, H_7+$H_{3''}$+$H_{5''}$), 7.52 (2H, d, *J*=8.35 Hz, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 9.56 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 20.90 (-$\underline{C}H_3$), 31.76 (1C, C_3), 33.03 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.14 (1C, $C_{4'}$), 39.68 (1C, -$\underline{C}H_2$-), 45.22 (1C, C_2), 53.96 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.40 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 62.67 (1C, -$\underline{C}H_2$-CO-), 104.46 (1C, C_4), 108.67 (1C, C_7), 119.88 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 129.49 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 128.90 (1C, C_{7a}), 132.74 (1C, $C_{1''}$), 136.52 (1C, $C_{4''}$), 149.19 (1C, C_{3a}), 159.59 (1C, C_6), 155.71 (1C, C_5), 168.77 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.07 (1C, C_1).

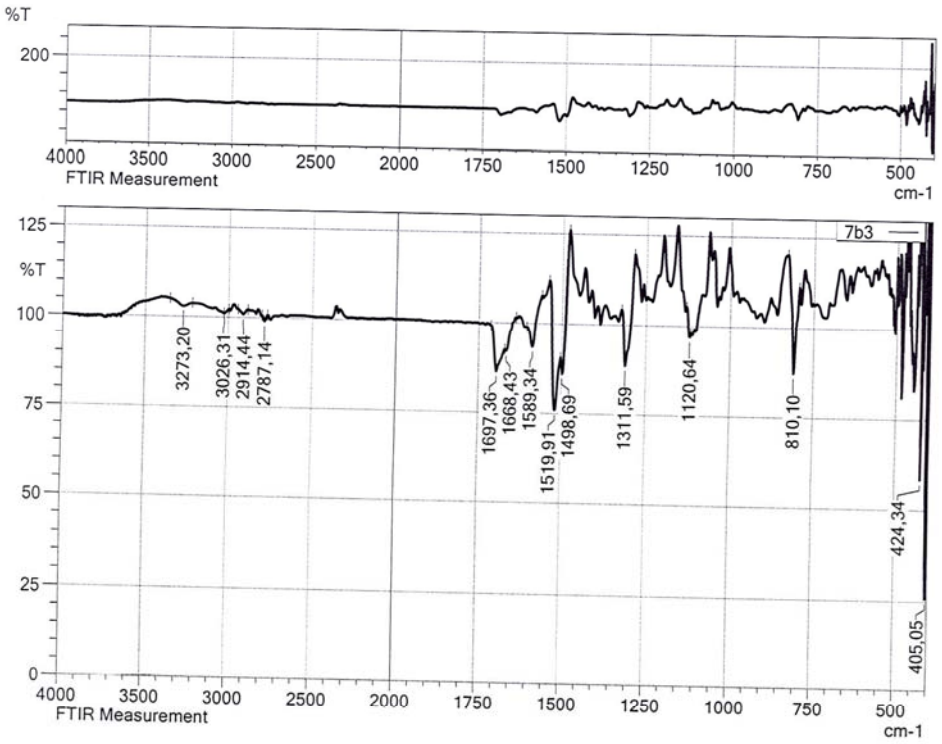
Elemental analiz: $C_{26}H_{32}N_2O_4$, Hesaplanan (%): C, 71.53; H, 7.39; N, 6.42. Bulunan (%): C, 71.51; H, 7.38; N, 6.40.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{26}H_{32}N_2O_4$ için Hesaplanan: 437.2435. Bulunan: 437.2454.

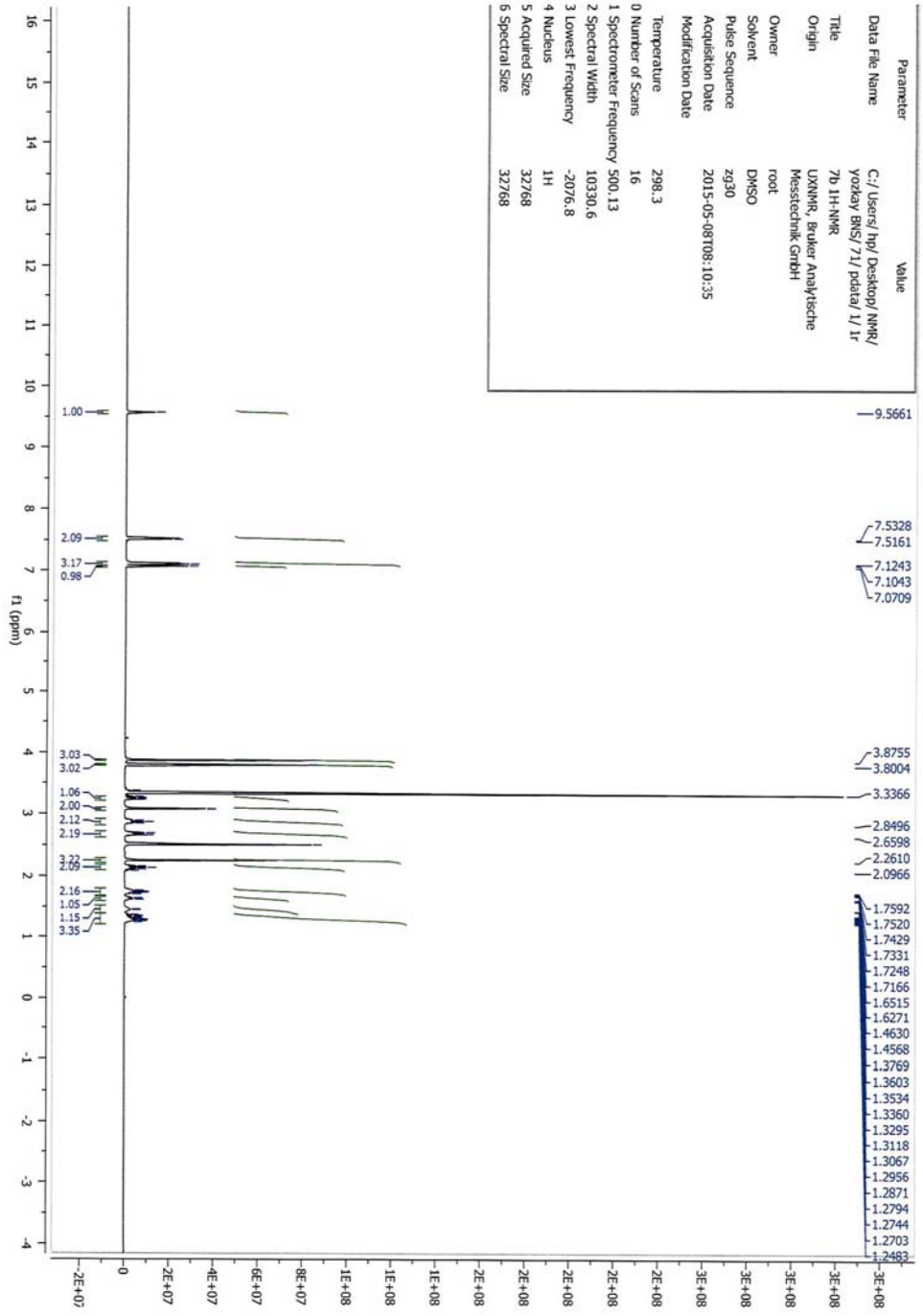
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

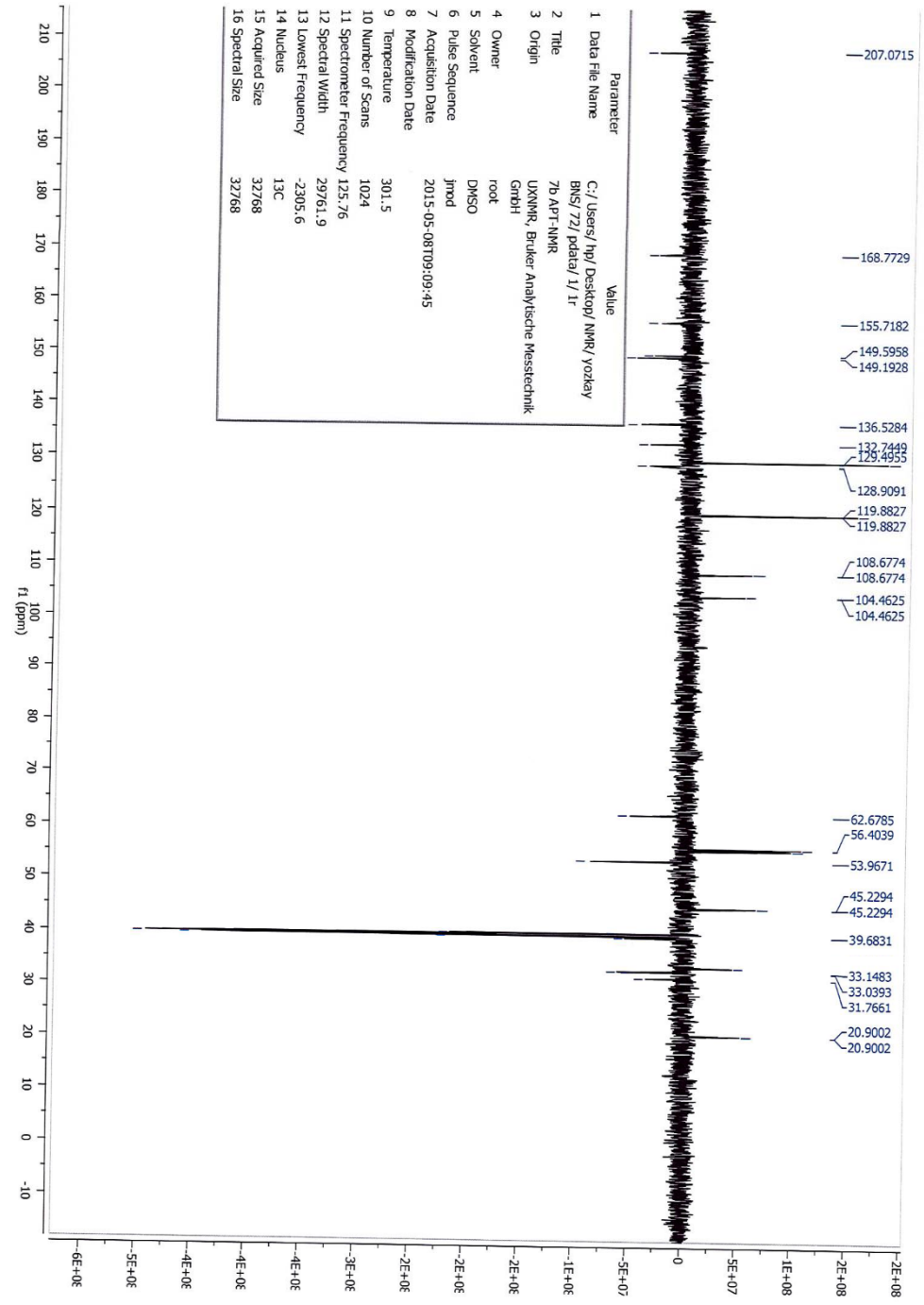
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 15:01:04
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\7b3.ispd
Spectrum name	7b3
Sample name	Ni-7b
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



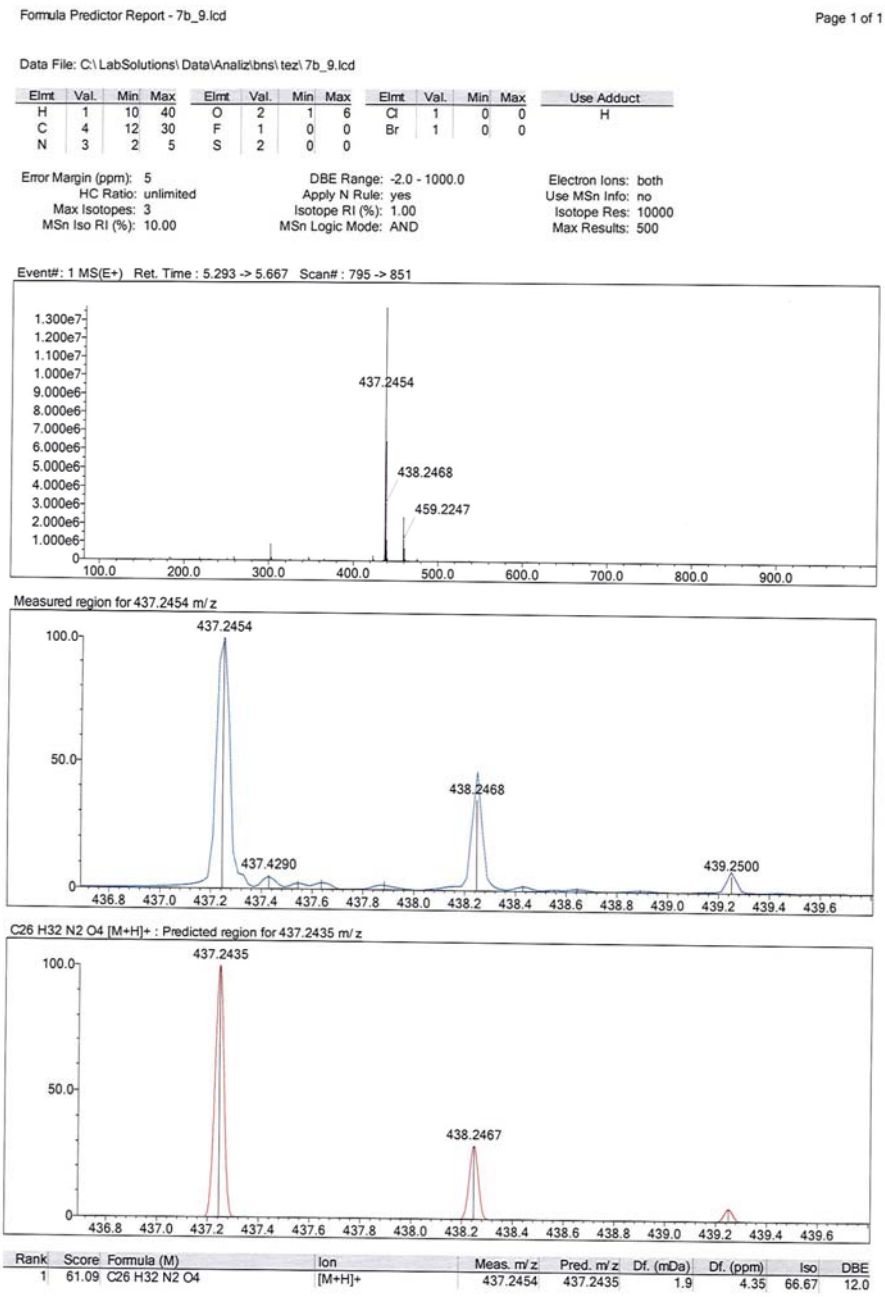
Şekil 97. Bileşik 9'a Ait IR Spektrumu



Şekil 98. Bileşik 9'a Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

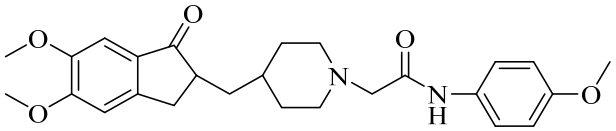


Şekil 99. Bileşik 9'a Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 100. Bileşik 9'a Ait Kütle Spektrumu

2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(p-metoksifenil)asetamit (10)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 138.2 °C. Verim: %89.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3278 (N-H gerilim bandı), 1697 (İndanon C=O gerilim bandı), 1674 (Amit C=O gerilim bandı), 1591-1498 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1236 (C-N gerilim bandı), 1122 (C-N gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.24-1.39 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.45 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.63-1.65 (1H, m, $H_{4'}$), 1.71-1.76 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.17-2.18 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.65-2.69 (2H, m, H_3), 2.89 (2H, s, -C$\underline{H_2}$-), 3.10 (2H, s, -C$\underline{H_2}$CO-), 3.22-3.25 (1H, m, H_2), 3.73 (3H, s, $C_{4''}$-OC$\underline{H_3}$), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H_3}$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H_3}$), 6.88 (2H, d, *J*=2.15 Hz, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 7.06 (1H, s, H_4), 7.10 (1H, s, H_7), 7.54 (2H, d, *J*=2.67 Hz, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 9.56 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 33.05 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.13 (1C, C_3), 33.14 (1C, $C_{4'}$), 40.02 (1C, -$\underline{C}H_2$-), 45.21 (1C, C_2), 53.93 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.40 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 62.15 (1C, -$\underline{C}H_2$-CO-), 104.46 (1C, C_4), 108.67 (1C, C_7), 114.26 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 121.50 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 128.90 (1C, C_{7a}), 132.18 (1C, $C_{1''}$), 149.19 (1C, C_{3a}), 149.60 (1C, C_6), 155.72 (1C, $C_{4''}$), 155.83 (1C, C_5), 168.90 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.06 (1C, C_1).

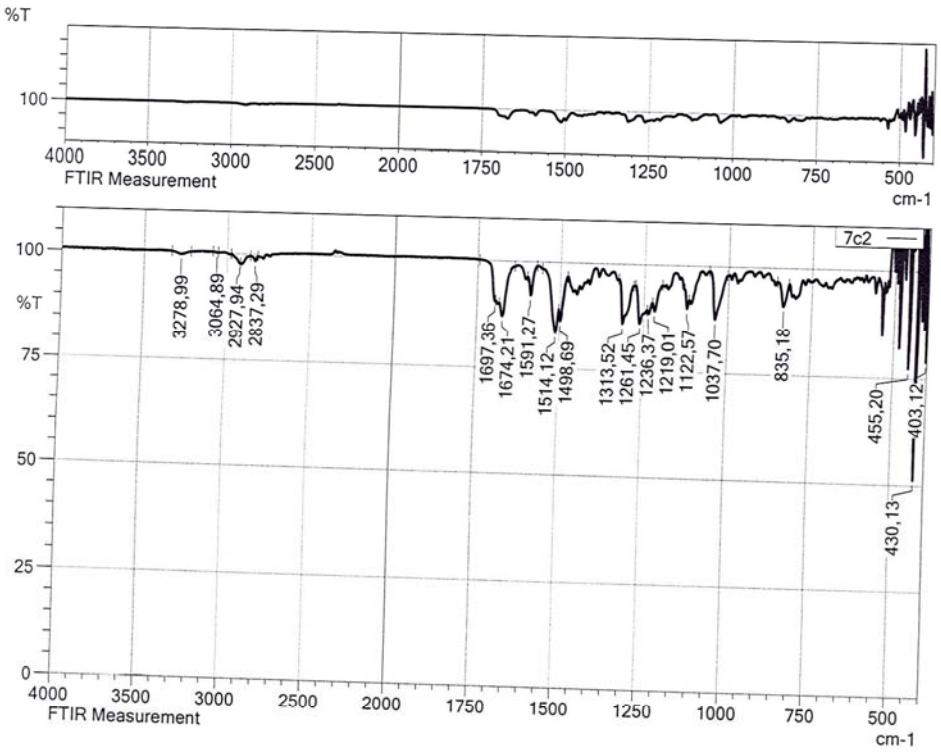
Elemental analiz: $C_{26}H_{32}N_2O_5$, Hesaplanan (%): C, 69.01; H, 7.13; N, 6.19. Bulunan (%): C, 69.00; H, 7.11; N, 6.18.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{26}H_{32}N_2O_5$ için Hesaplanan: 453.2384. Bulunan: 453.2389.

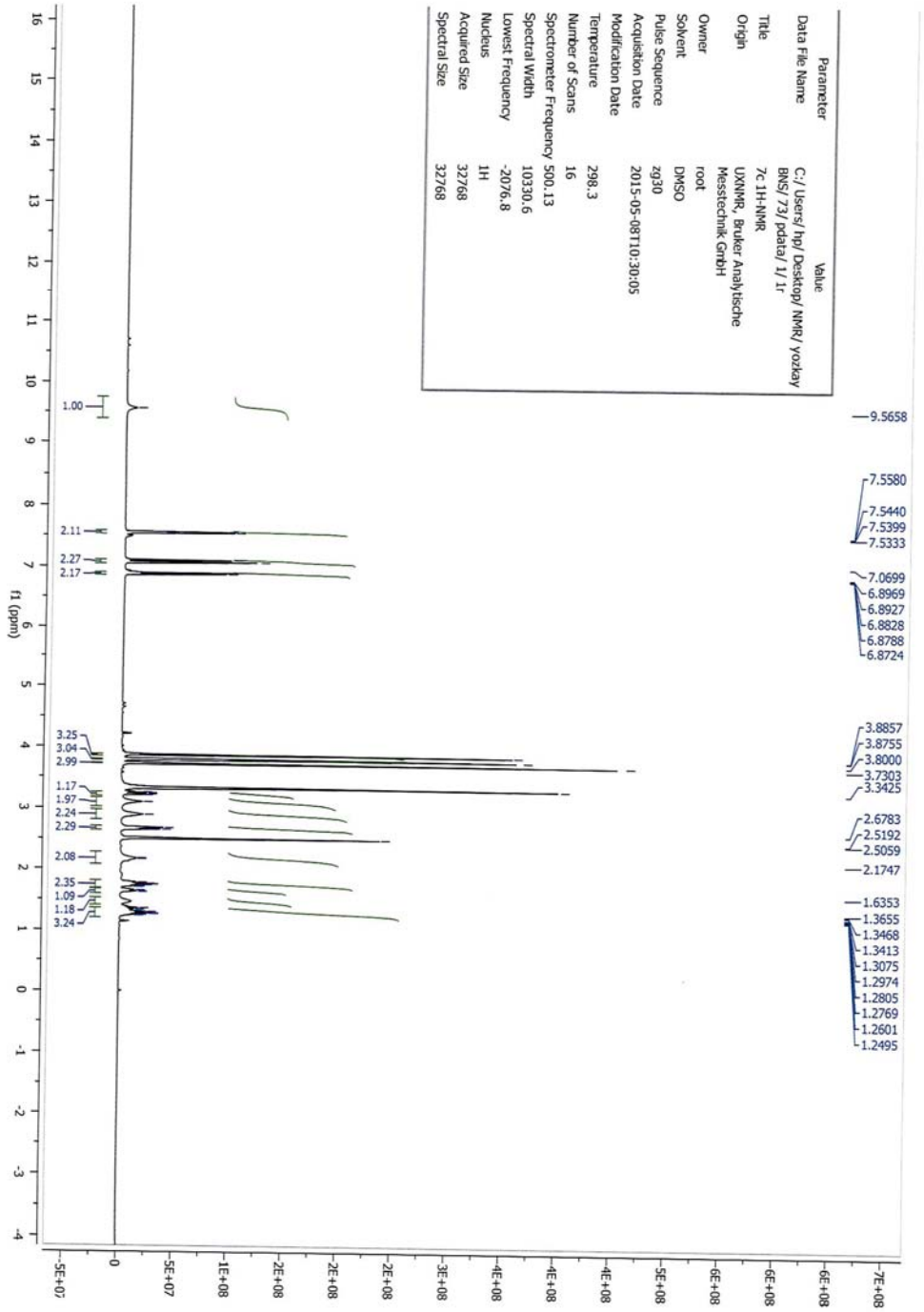
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

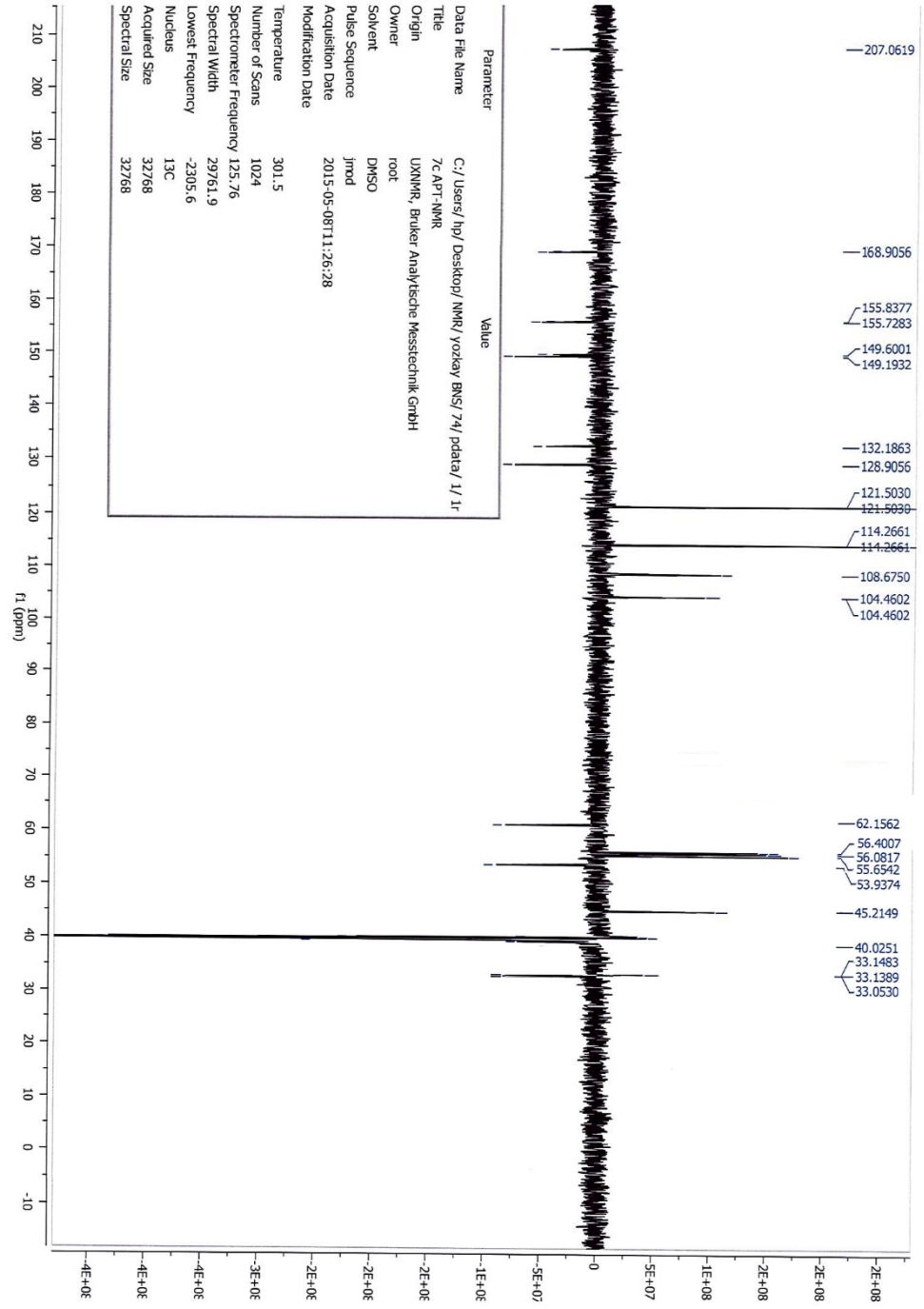
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 15:14:36
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\7c2.ispd
Spectrum name	7c2
Sample name	Ni-7c
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



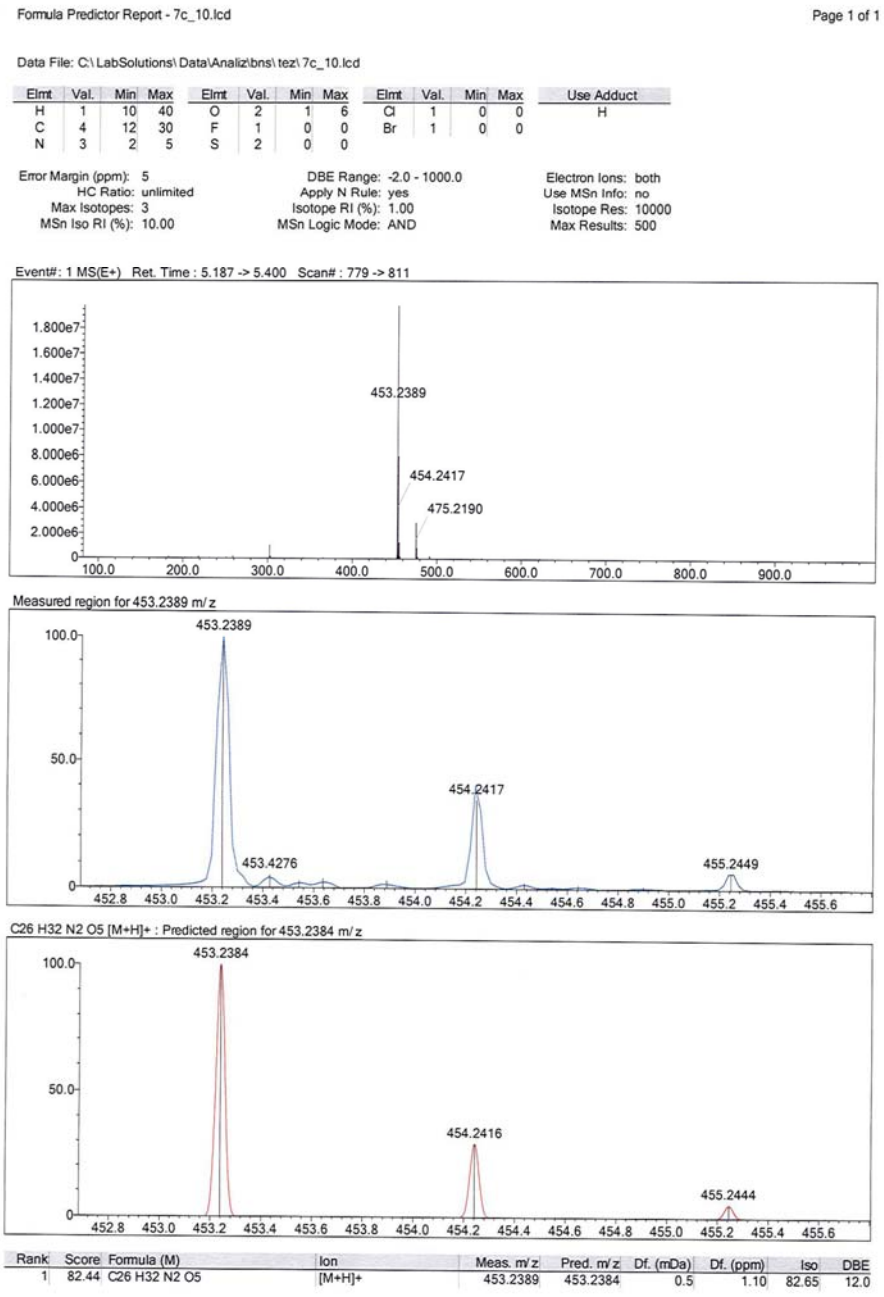
Şekil 101. Bileşik 10'a Ait IR Spektrumu



Şekil 102. Bileşik 10'a Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

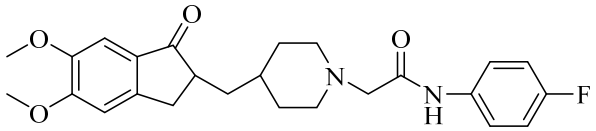


Şekil 103. Bileşik 10'a Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 104. Bileşik 10'a Ait Kütle Spektrumu

2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(p-florofenil)asetamit (11)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 155.8 °C. Verim: %91.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3309 (N-H gerilim bandı), 1703 (İndanon C=O gerilim bandı), 1689 (Anid C=O gerilim bandı), 1525-1498 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1222 (C-N gerilim bandı), 1124 (C-O gerilim bandı), 827 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.24-1.33 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.45 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.62-1.64 (1H, m, $H_{4'}$), 1.71-1.75 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.09-2.16 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.65-2.68 (2H, m, H_3), 2.87 (2H, t, *J*=11.45 Hz, -C$\underline{H}_2$-), 3.09 (2H, s, -C$\underline{H}_2$CO-), 3.21-3.27 (1H, m, H_2), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H}_3$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H}_3$), 7.06 (1H, s, H_4), 7.10 (1H, s, H_7), 7.13-7.16 (2H, m, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 7.66-7.68 (2H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 9.73 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 32.98 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.14 (1C, C_3), 33.85 (1C, $C_{4'}$), 40.02 (1C, -$\underline{C}$$H_2$-), 45.22 (1C, C_2), 53.96 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}$$H_3$), 56.40 (1C, C_6-O$\underline{C}$$H_3$), 62.67 (1C, -$\underline{C}$$H_2$-CO-), 104.45 (1C, C_4), 108.67 (1C, C_7), 115.63 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 121.76 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 128.91 (1C, C_{7a}), 135.48 (1C, $C_{1''}$), 149.19 (1C, C_{3a}), 149.59 (1C, C_6), 155.72 (1C, C_5), 159.51 (1C, $C_{4''}$), 168.99 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.07 (1C, C_1).

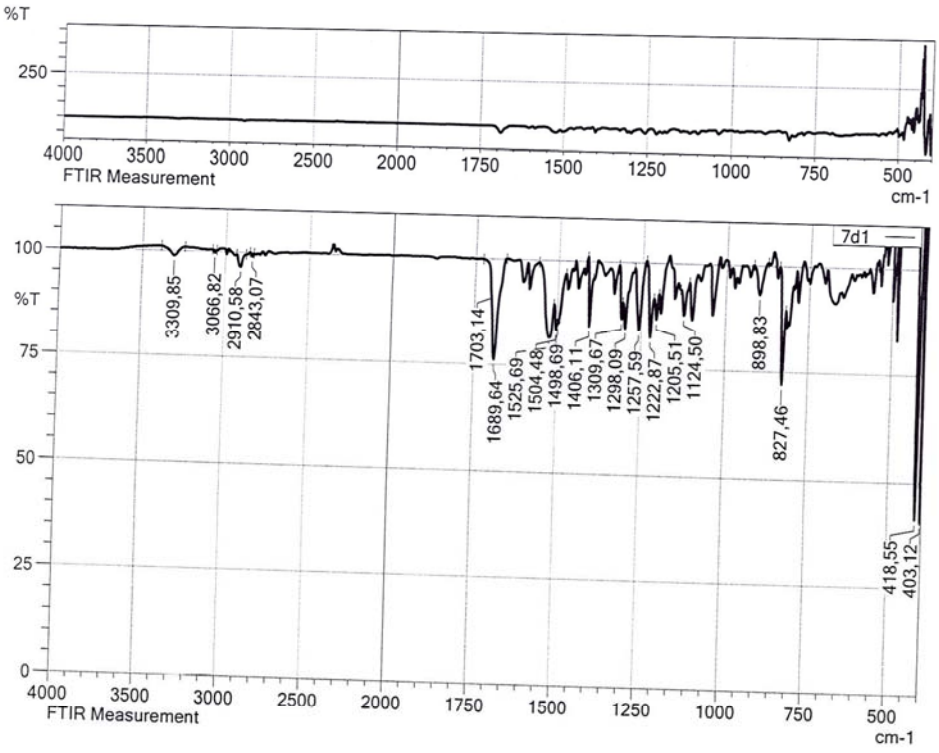
Elemental analiz: $C_{25}H_{29}N_2O_4F$, Hesaplanan (%): C, 68.16; H, 6.64; N, 6.36. Bulunan (%): C, 68.15; H, 6.62; N, 6.35.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{25}H_{29}N_2O_4F$ için Hesaplanan: 441.2184. Bulunan: 441.2190.

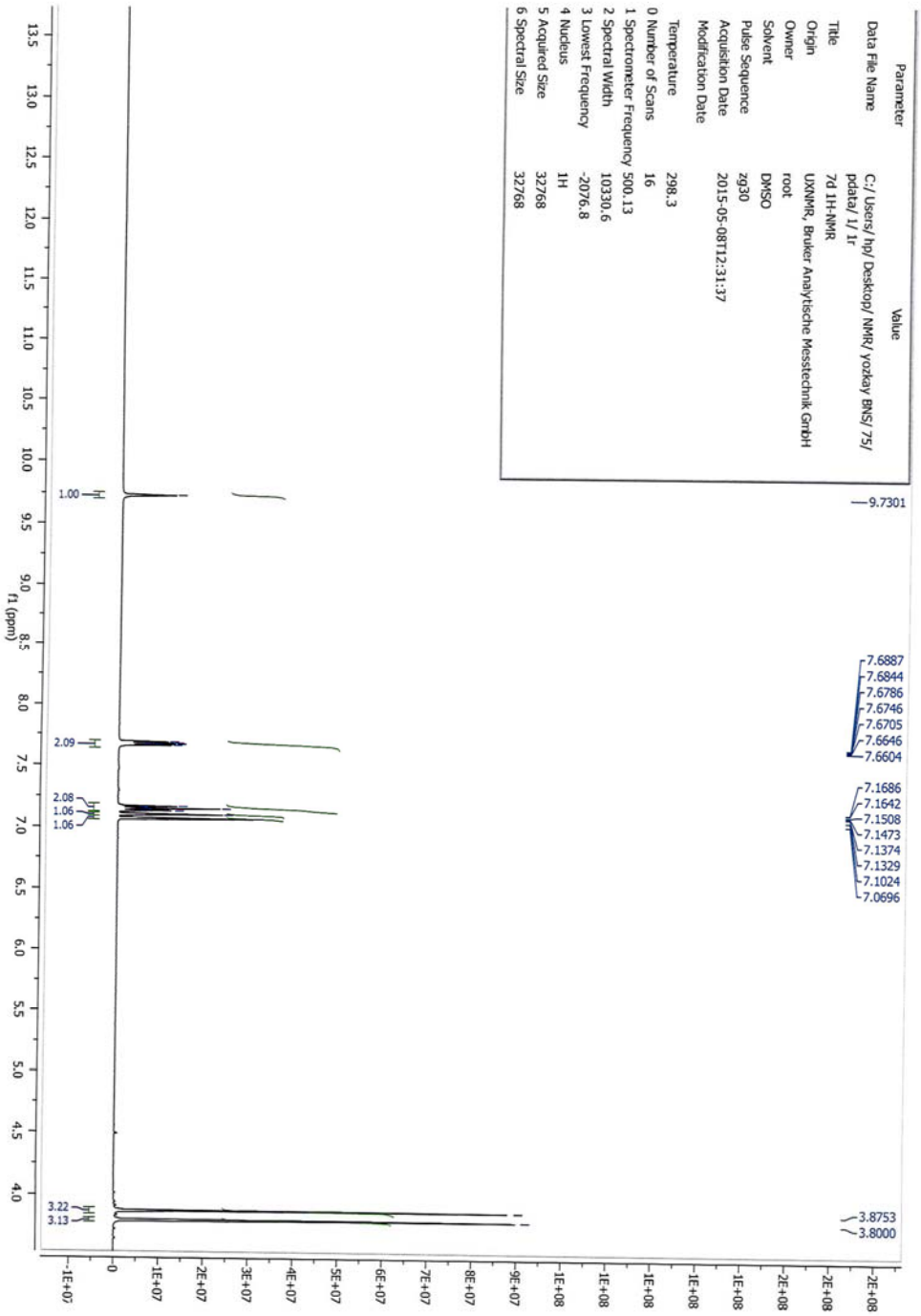
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

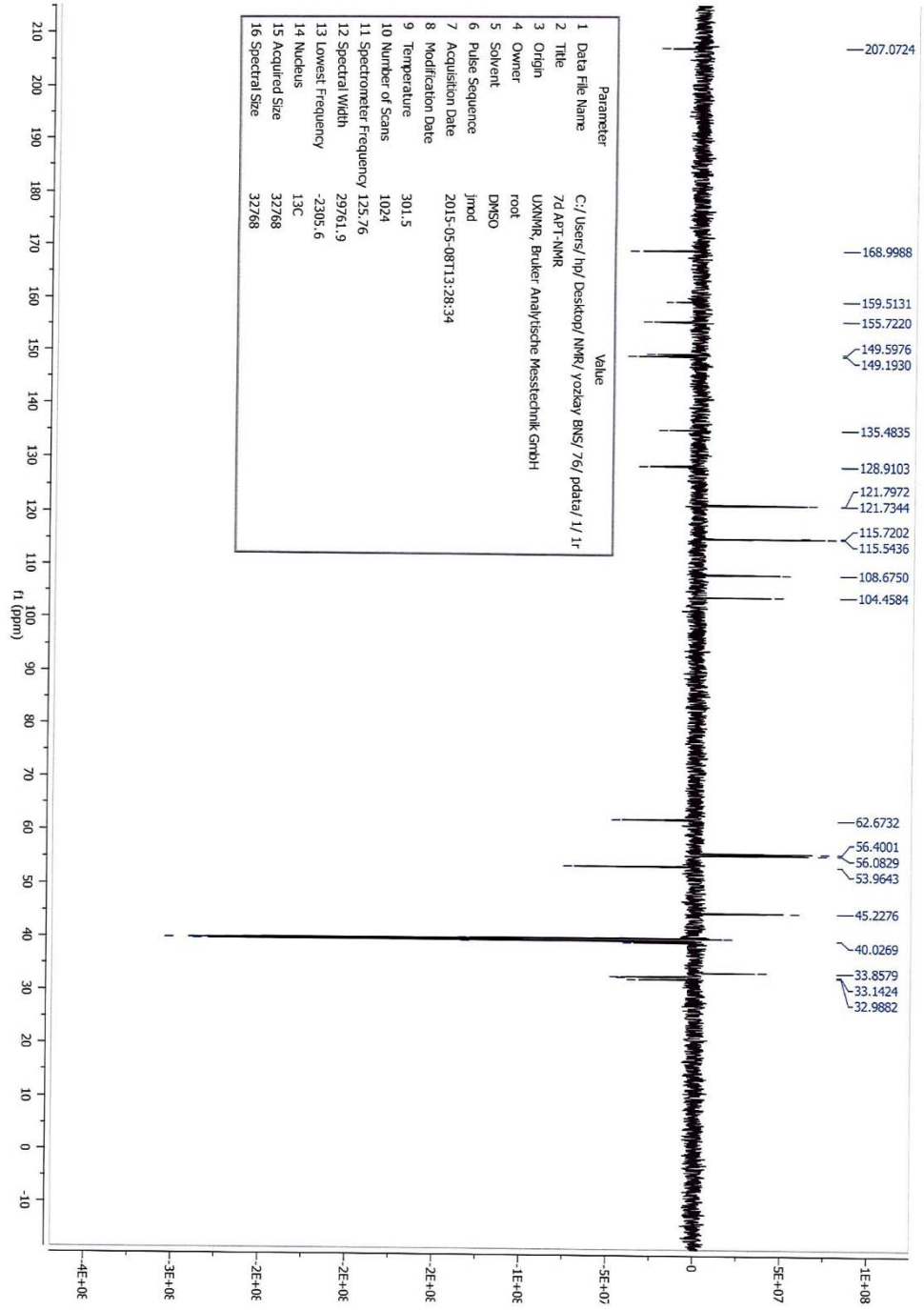
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 15:22:38
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\7d1.ispd
Spectrum name	7d1
Sample name	Ni-7d
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



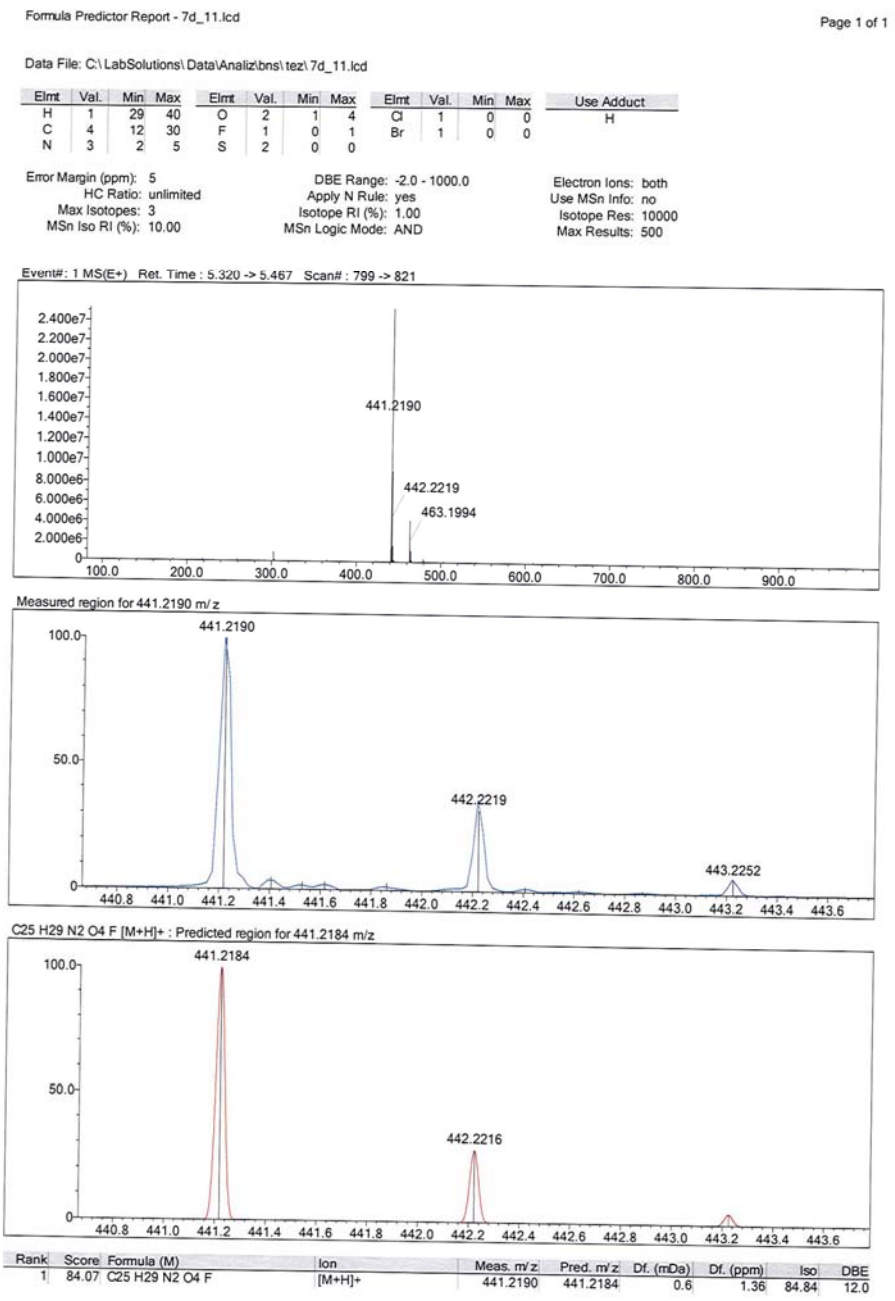
Şekil 105. Bileşik 11'e Ait IR Spektrumu



Şekil 106. Bileşik 11'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

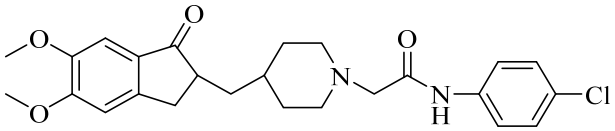


Şekil 107. Bileşik 11'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 108. Bileşik 11'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(p-klorofenil)asetamit (12)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 156.6 °C. Verim: %90.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3309 (N-H gerilim bandı), 1714 (İndanon C=O gerilim bandı), 1691 (Amit C=O gerilim bandı), 1587-1490 (C=C ve C=N gerilim bandları),1091 (C-N gerilim bandı), 825 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.24-1.35 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.46 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.62-1.65 (1H, m, $H_{4'}$), 1.71-1.75 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.09-2.15 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.65-2.69 (2H, m, H_3), 2.87 (2H, yayvan s, -C$\underline{H}_2$-), 3.11 (2H, yayvan s, -C$\underline{H}_2$CO-), 3.22-3.25 (1H, m, H_2), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H}_3$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H}_3$), 7.06 (1H, s, H_4), 7.10 (1H, s, H_7), 7.36 (2H, d, *J*=8.85 Hz, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 7.69 (2H, d, *J*=8.90 Hz, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 9.82 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 33.03 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.14 (1C, C_3), 33.82 (1C, $C_{4'}$), 40.02 (1C, -$\underline{C}H_2$-), 45.21 (1C, C_2), 53.92 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.40 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 61.12 (1C, -$\underline{C}H_2$-CO-), 104.46 (1C, C_4), 108.68 (1C, C_7), 121.51 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 129.00 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 127.41 (1C, C_{7a}), 128.91 (1C, $C_{4''}$), 138.03 (1C, $C_{1''}$), 149.19 (1C, C_{3a}), 149.60 (1C, C_6), 155.72 (1C, C_5), 169.62 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.05 (1C, C_1).

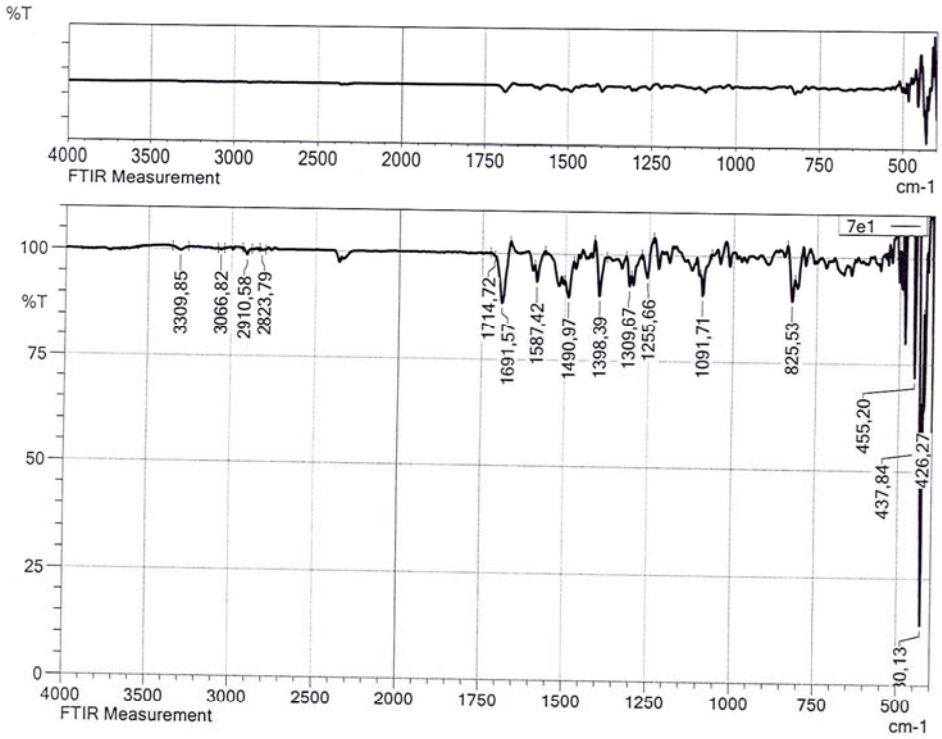
Elemental analiz: $C_{25}H_{29}N_2O_4CI$, Hesaplanan (%): C, 65.71; H, 6.40; N, 6.13. Bulunan (%): C, 65.70; H, 6.41; N, 6.12.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{25}H_{29}N_2O_4CI$ için Hesaplanan: 457.1889. Bulunan: 457.1887.

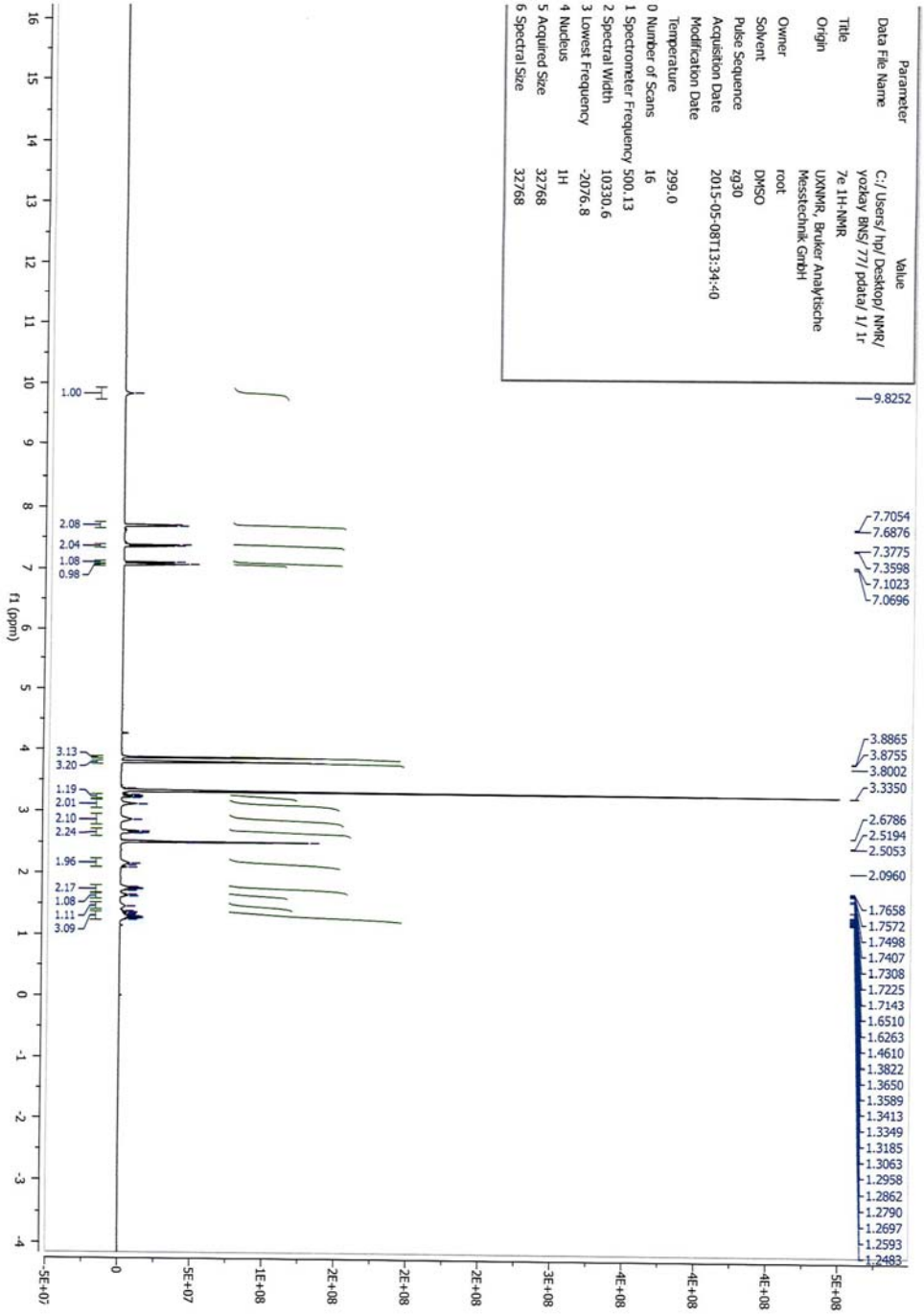
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

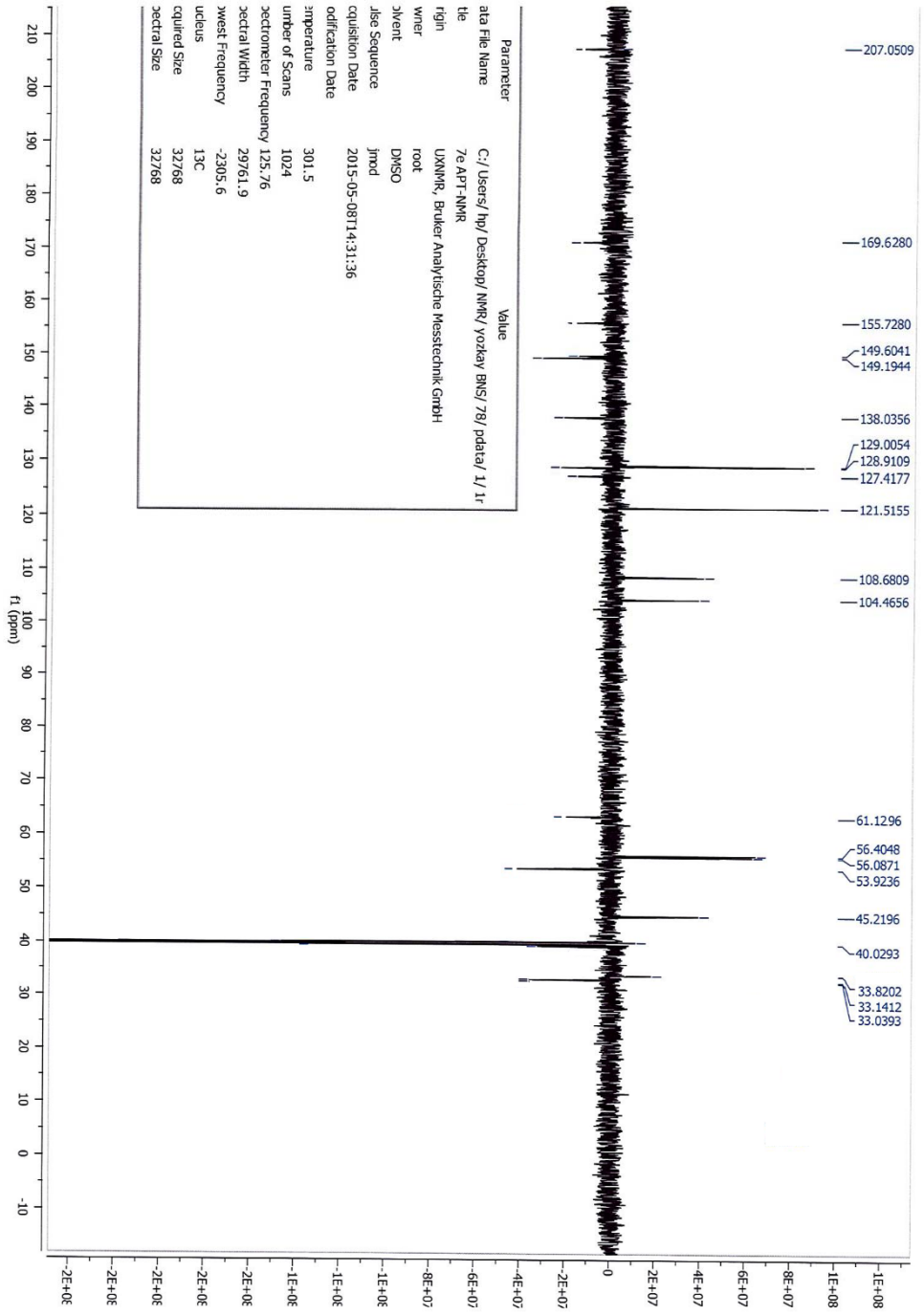
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 15:26:51
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\7e1.ispd
Spectrum name	7e1
Sample name	Ni-7e
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



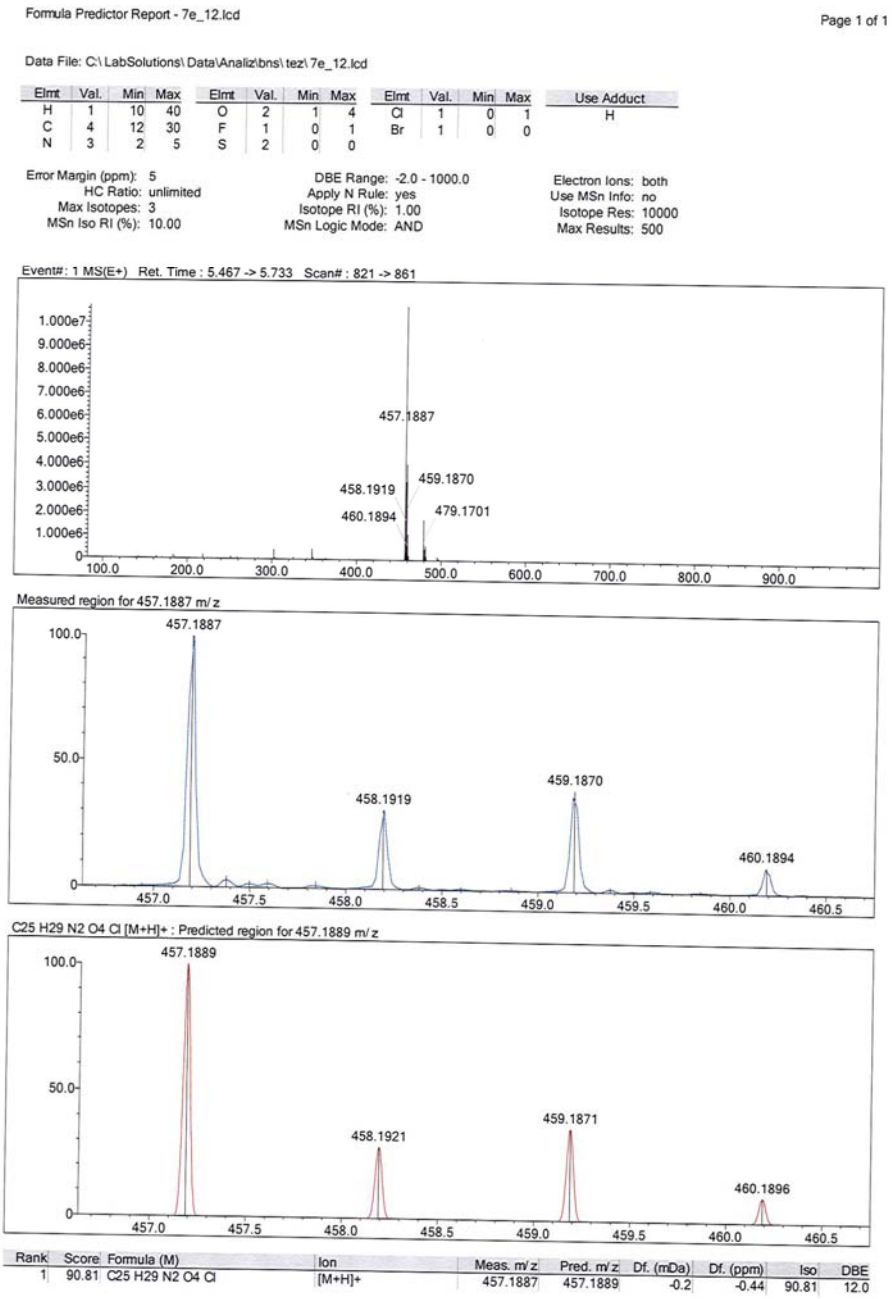
Şekil 109. Bileşik 12'ye Ait IR Spektrumu



Şekil 110. Bileşik 12'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

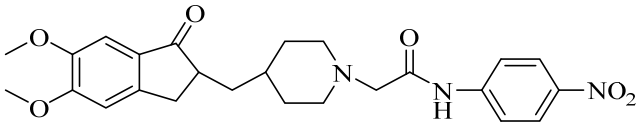


Şekil 111. Bileşik 12'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 112. Bileşik 12'ye Ait Kütle Spektrumu

2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(p-nitrofenil)asetamit (13)



Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 182.8 ˚C. Verim: %93.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3255 (N-H gerilim bandı), 1712 (İndanon C=O gerilim bandı), 1695 (Amit C=O gerilim bandı), 1598-1492 (C=C ve C=N gerilim bandları), 1109 (C-N gerilim bandı), 852 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.25-1.31 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.46 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.62-1.65 (1H, m, $H_{4'}$), 1.71-1.76 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.14-2.18 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.66-2.69 (2H, m, H_3), 2.88 (2H, t, *J*=11.50 Hz, -C$\underline{H}_2$-), 3.18 (2H, s, -C$\underline{H}_2$CO-), 3.22-3.27 (1H, m, H_2), 3.80 (3H, s, C_5-OC$\underline{H}_3$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H}_3$), 7.06 (1H, s, H_4), 7.10 (1H, s, H_7), 7.93 (2H, d, *J*=2.45 Hz, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 8.23 (2H, d, *J*=2.375 Hz, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 10.30 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 31.67 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.13 (1C, C_3), 33.82 (1C, $C_{4'}$), 40.02 (1C, -$\underline{C}H_2$-), 45.21 (1C, C_2), 53.88 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.40 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 62.73 (1C, -$\underline{C}H_2$-CO-), 104.45 (1C, C_4), 108.67 (1C, C_7), 119.60 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 125.53 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 128.90 (1C, C_{7a}), 142.78 (1C, $C_{4''}$), 145.30 (1C, $C_{1''}$), 149.19 (1C, C_{3a}), 149.59 (1C, C_6), 155.72 (1C, C_5), 168.70 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.06 (1C, C_1).

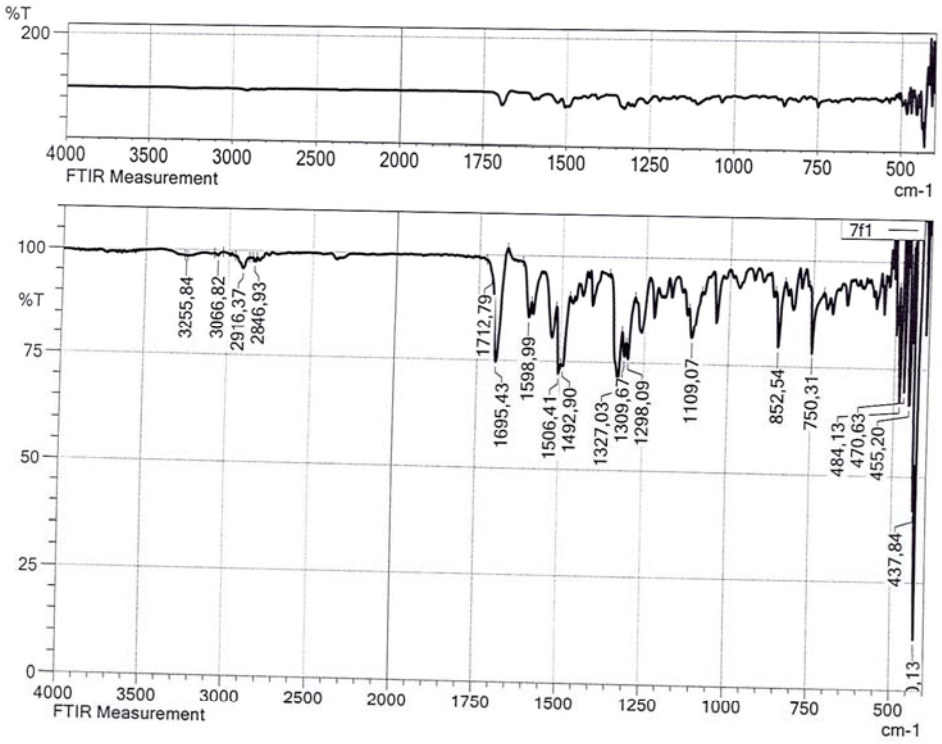
Elemental analiz: $C_{25}H_{29}N_3O_6$, Hesaplanan (%): C, 64.23; H, 6.25; N, 8.99. Bulunan (%): C, 64.22; H, 6.24; N, 8.98.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{25}H_{29}N_3O_6$ için Hesaplanan: 468.2129. Bulunan: 468.2131.

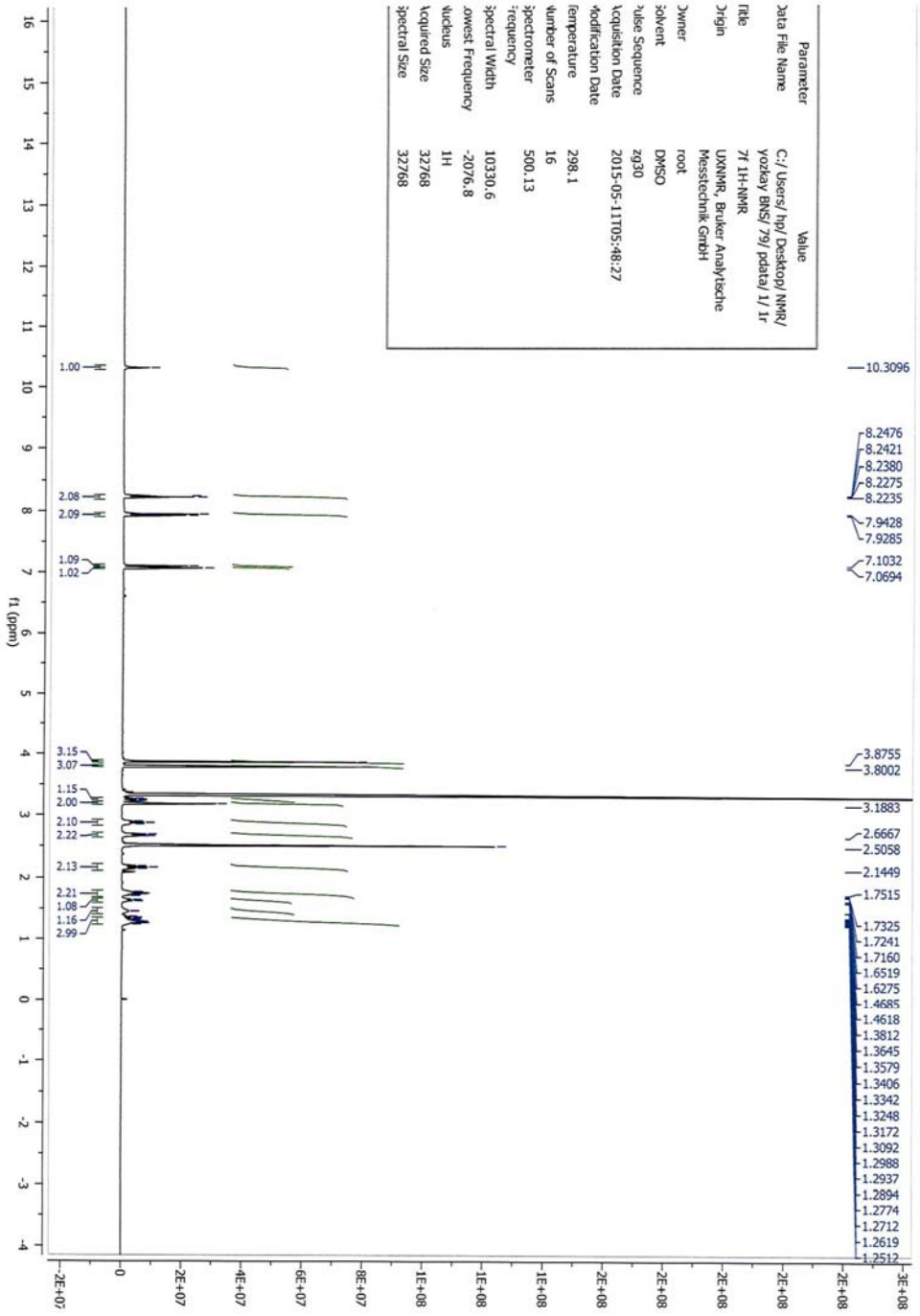
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

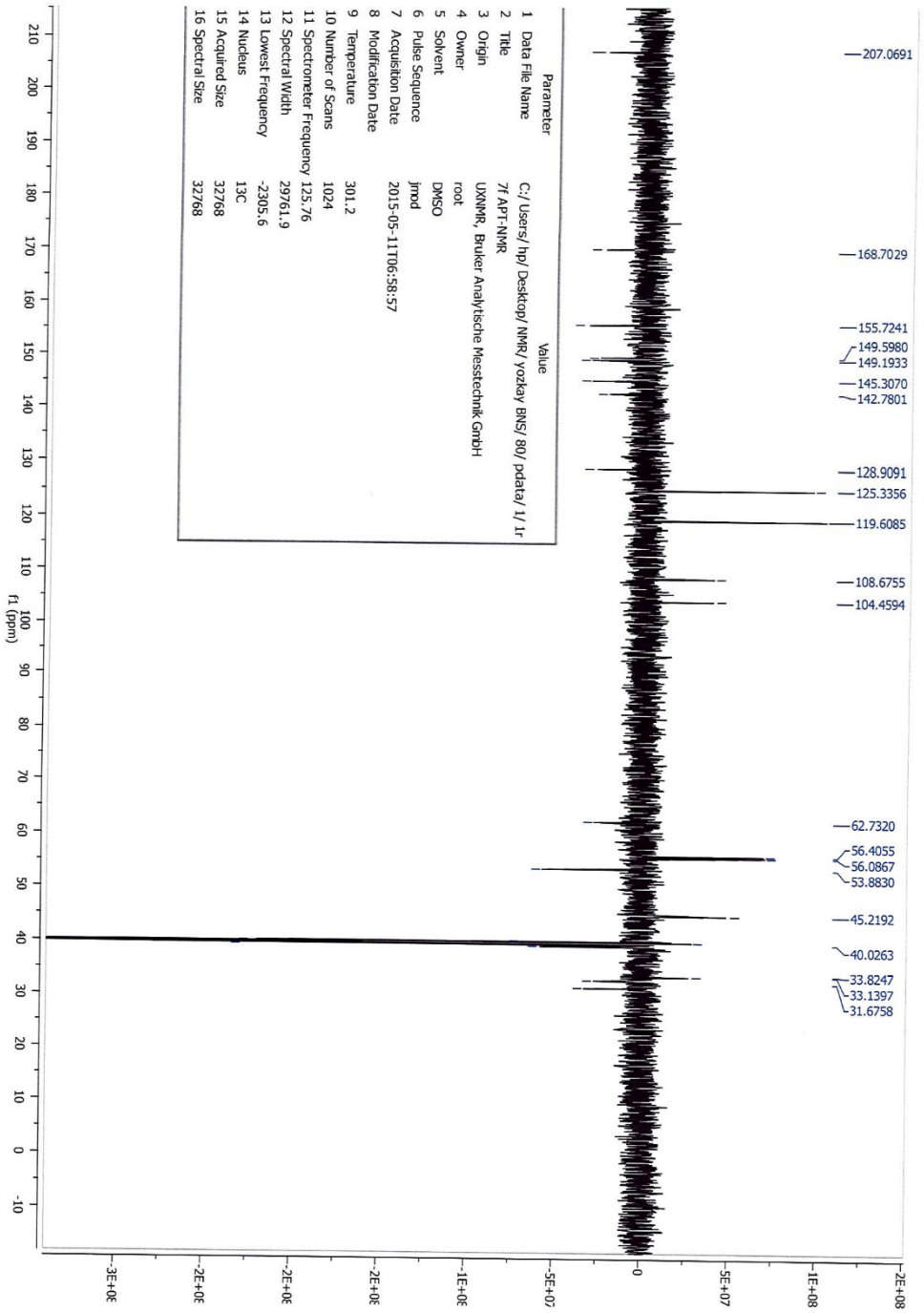
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 15:33:23
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\7f1.ispd
Spectrum name	7f1
Sample name	Ni-7f
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



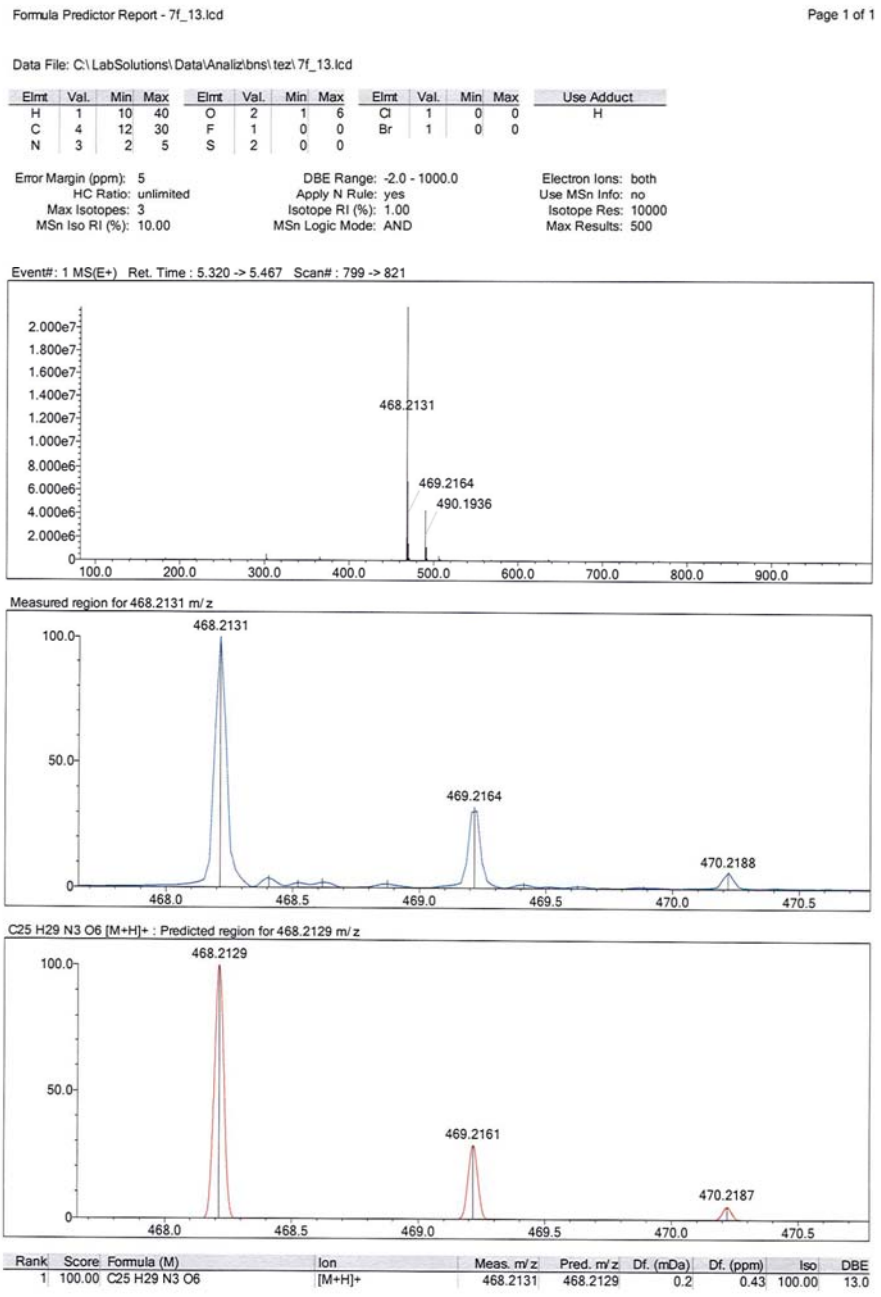
Şekil 113. Bileşik 13'e Ait IR Spektrumu



Şekil 114. Bileşik 13'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

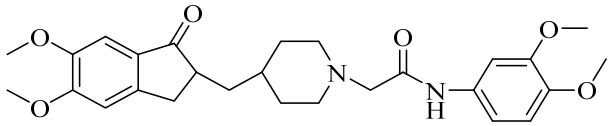


Şekil 115. Bileşik 13'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 116. Bileşik 13'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(3,4-dimetoksifenil)asetamit (14)



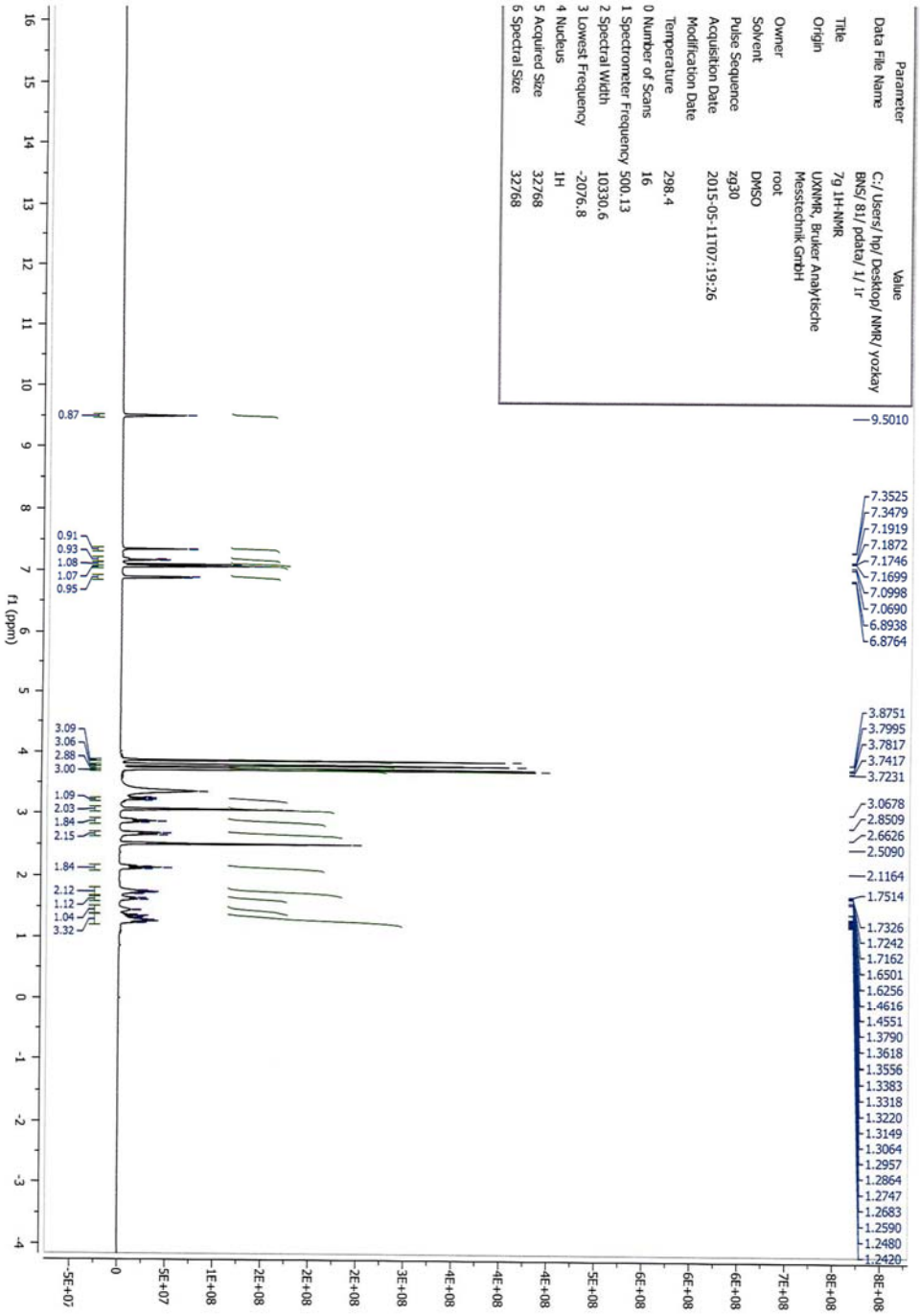
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Ürün yağımsı biçimde elde edilmiştir. Verim: %87.

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.24-1.33 (3H, m,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.46 (1H, yayvan s,$H_{3'}$+$H_{5'}$), 1.62-1.65 (1H, m, $H_{4'}$), 1.71-1.76 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.11-2.16 (2H, m,$H_{2'}$+$H_{6'}$), 2.66-2.69 (2H, m, H_3), 2.87 (2H, t, *J*=11.40 Hz, -C$\underline{H}_2$-), 3.06 (2H, s, -C$\underline{H}_2$CO-), 3.21-3.27 (1H, m, H_2), 3.72 (3H, s, C_5-OC$\underline{H}_3$), 3.74 (3H, s, $C_{3''}$-OC$\underline{H}_3$), 3.78 (3H, s, $C_{4''}$-OC$\underline{H}_3$), 3.87 (3H, s, C_6-OC$\underline{H}_3$), 6.88 (1H, d, *J*=8.70 Hz, $H_{5''}$), 7.06 (1H, s, H_4), 7.09 (1H, s, H_7), 7.17 (1H, dd, *J*=2.30 Hz ve *J*=8.70 Hz, $H_{6''}$), 7.34 (1H, d, *J*=2.30 Hz, $H_{2''}$), 9.50 (1H, s, -N$\underline{H}$-).

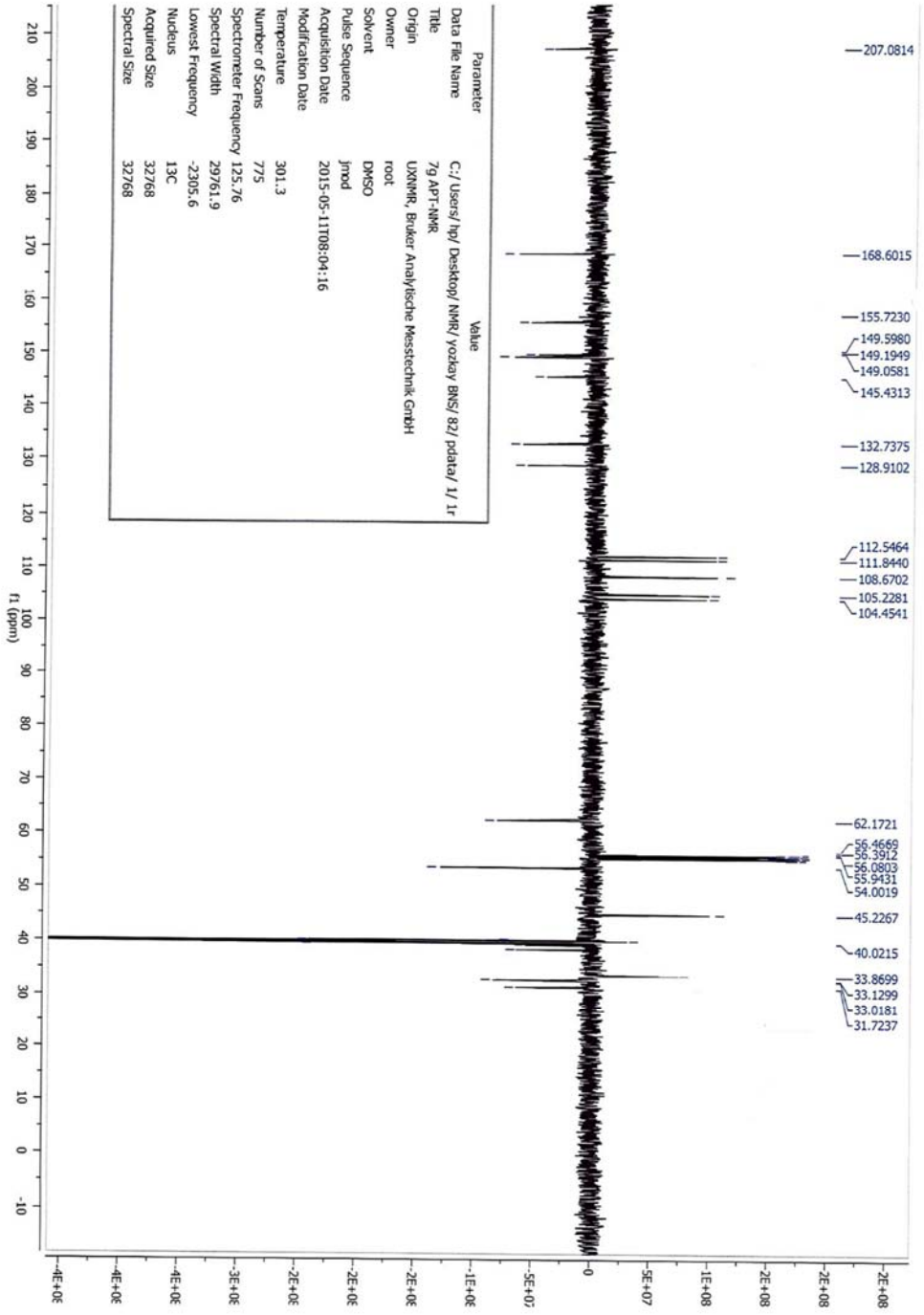
^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 31.72 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 33.12 (1C, C_3), 33.86 (1C, $C_{4'}$), 40.02 (1C, -$\underline{C}H_2$-), 45.22 (1C, C_2), 54.00 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 55.94 (1C, $C_{3''}$-O$\underline{C}H_3$), 55.97 (1C, $C_{4''}$-O$\underline{C}H_3$), 56.08 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.46 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 62.17 (1C, -$\underline{C}H_2$-CO-), 104.45 (1C, C_4), 105.22 (1C, $C_{2''}$), 108.67 (1C, C_7), 111.84 (1C, $C_{5''}$), 112.54 (1C, $C_{6''}$), 128.91 (1C, C_{7a}), 132.73 (1C, $C_{1''}$), 145.43 (1C, $C_{4''}$), 149.05 (1C, $C_{3''}$), 149.19 (1C, C_{3a}), 149.59 (1C, C_6), 155.72 (1C, C_5), 168.60 (1C, -NH-$\underline{C}$O-), 207.08 (1C, C_1).

Elemental analiz: $C_{27}H_{34}N_2O_6$, Hesaplanan (%): C, 67.20; H, 7.10; N, 5.81. Bulunan (%): C, 67.21; H, 7.09; N, 5.80.

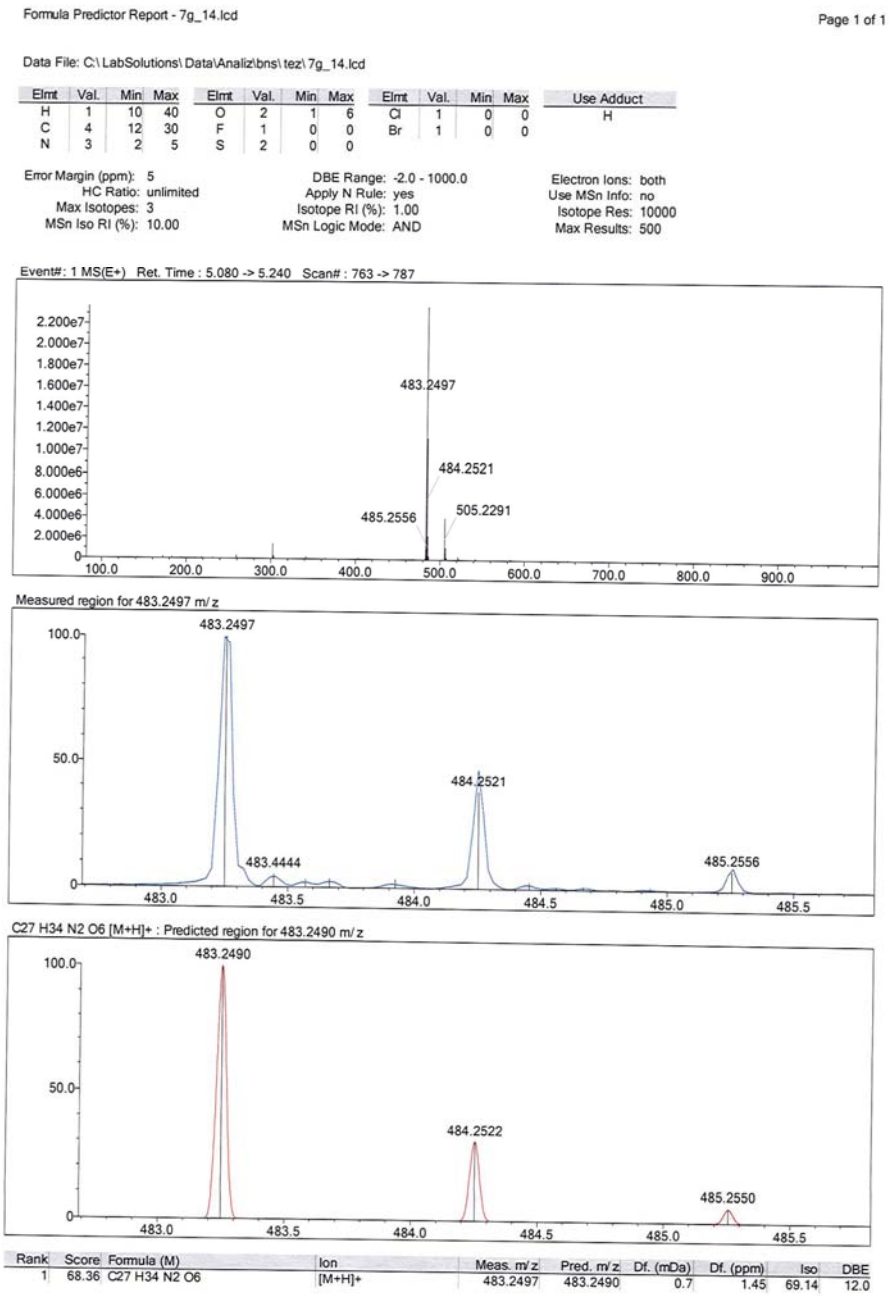
HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{27}H_{34}N_2O_6$ için Hesaplanan: 483.2490. Bulunan: 483.2497.



Şekil 117. Bileşik 14'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

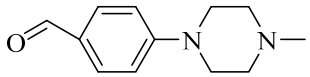


Şekil 118. Bileşik 14'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



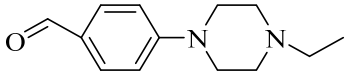
Şekil 119. Bileşik 14'e Ait Kütle Spektrumu

4-(4-Metilpiperazin-1-il)benzaldehit



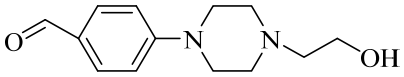
Yöntem C'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 59.5 °C. Literatür E.n: 58-60 °C (Liu ve Go, 2007). Verim: %85.

4-(4-Etilpiperazin-1-il)benzaldehit



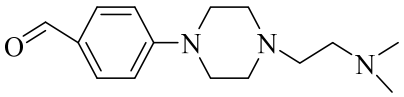
Yöntem C'ya göre sentezlenmiştir. Ürün yağımsı biçimde elde edilmiştir. Verim: %88.

4-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)benzaldehit



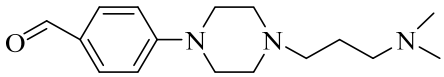
Yöntem C'ya göre sentezlenmiştir. Ürün yağımsı biçimde elde edilmiştir. Verim: %93.

4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)benzaldehit



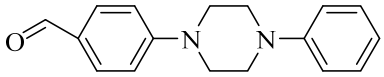
Yöntem C'ya göre sentezlenmiştir. Ürün yağımsı biçimde elde edilmiştir. Verim: %90.

4-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benzaldehit



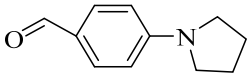
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Ürün yağımsı biçimde elde edilmiştir.Verim: %88.

4-(4-Fenilpiperazin-1-il)benzaldehit

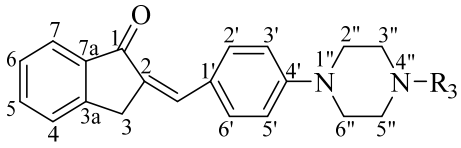


Yöntem C'ya göre sentezlenmiştir. Ürün yağımsı biçimde elde edilmiştir. Verim: %90.

4-(Pirolidin-1-il)benzaldehit

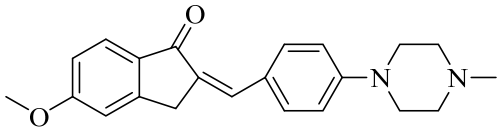


Yöntem C'ya göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 84.9 °C. Literatür E.n: 84.5-85.5 °C (Rasburn ve Stewart, 1957). Verim: %85.



Şekil 120. 15-29 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı

2-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (15)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 184.7 ˚C. Verim: %90.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1678 (C=O gerilim bandı), 1597-1487 (C=C gerilim bandı), 1222 (C-N gerilim bandı), 1103 (C-O gerilim bandı), 810 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.23 (3H, s, -N-C$\underline{H}_3$), 2.44-2.46 (4H, m, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 3.29-3.33 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.89 (3H, s, -OC$\underline{H}_3$), 4.01 (2H, s, H_3), 7.01-7.04 (3H, m, $H_{3'}$+$H_{5'}$+H_6), 7.19 (1H, s, H_4), 7.38 (1H, s, =C$\underline{H}$-), 7.62 (2H, d, *J*=8.85 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$), 7.70 (1H, d, *J*=8.50 Hz, H_7).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 32.62 (1C, C_3), 46.21 (1C, -N-$\underline{C}H_3$), 47.33 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 54.83 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 56.22 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 110.65 (1C, C_6), 114.95 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 115.63 (1C, C_4), 125.12 (1C, $C_{1'}$), 125.56 (1C, C_7), 131.53 (1C, C_{7a}), 131.86 (1C, $C_{4'}$), 132.57 (1C, =$\underline{C}$H-), 132.67 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 151.98 (1C, C_2), 152.97 (1C, C_{3a}), 165.01 (1C, C_5), 193.35 (1C, C_1).

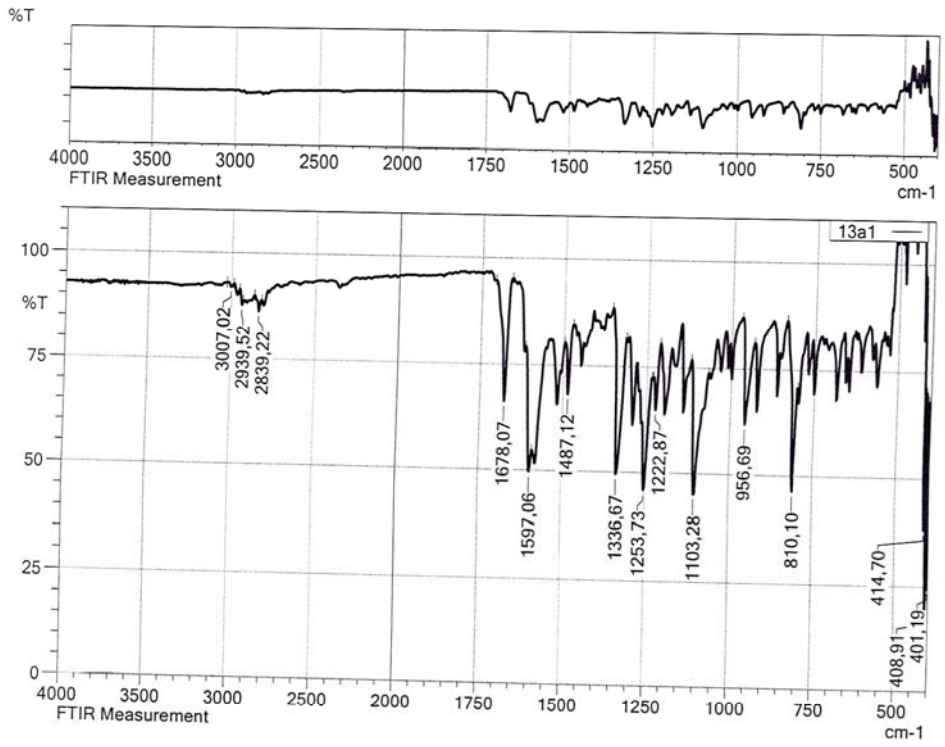
Elemental analiz: $C_{22}H_{24}N_2O_2$, Hesaplanan (%): C, 75.83; H, 6.94; N, 8.04. Bulunan (%): C, 75.82; H, 6.93; N, 8.05.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{22}H_{24}N_2O_2$ için Hesaplanan: 349.1911. Bulunan: 349.1911.

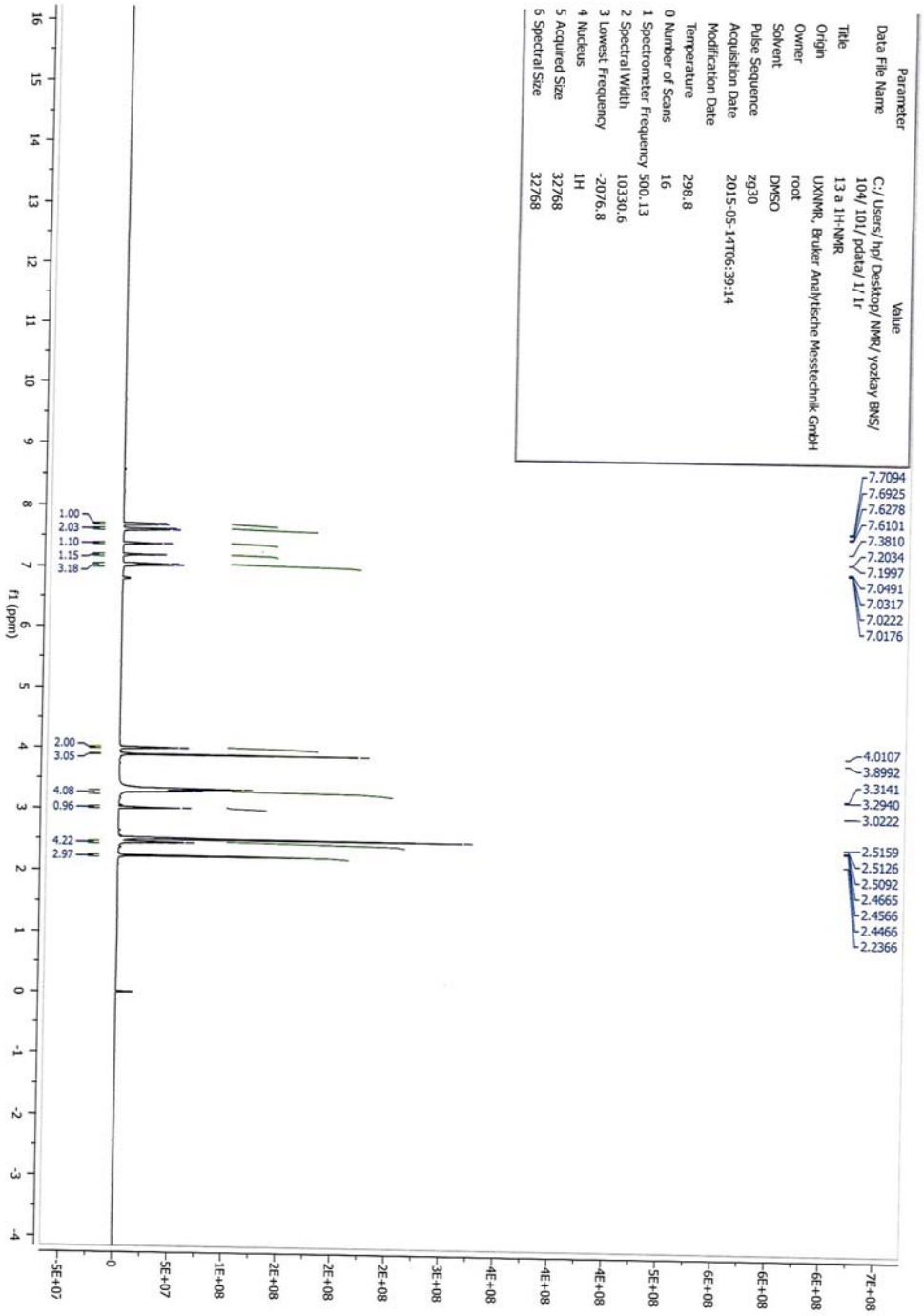
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

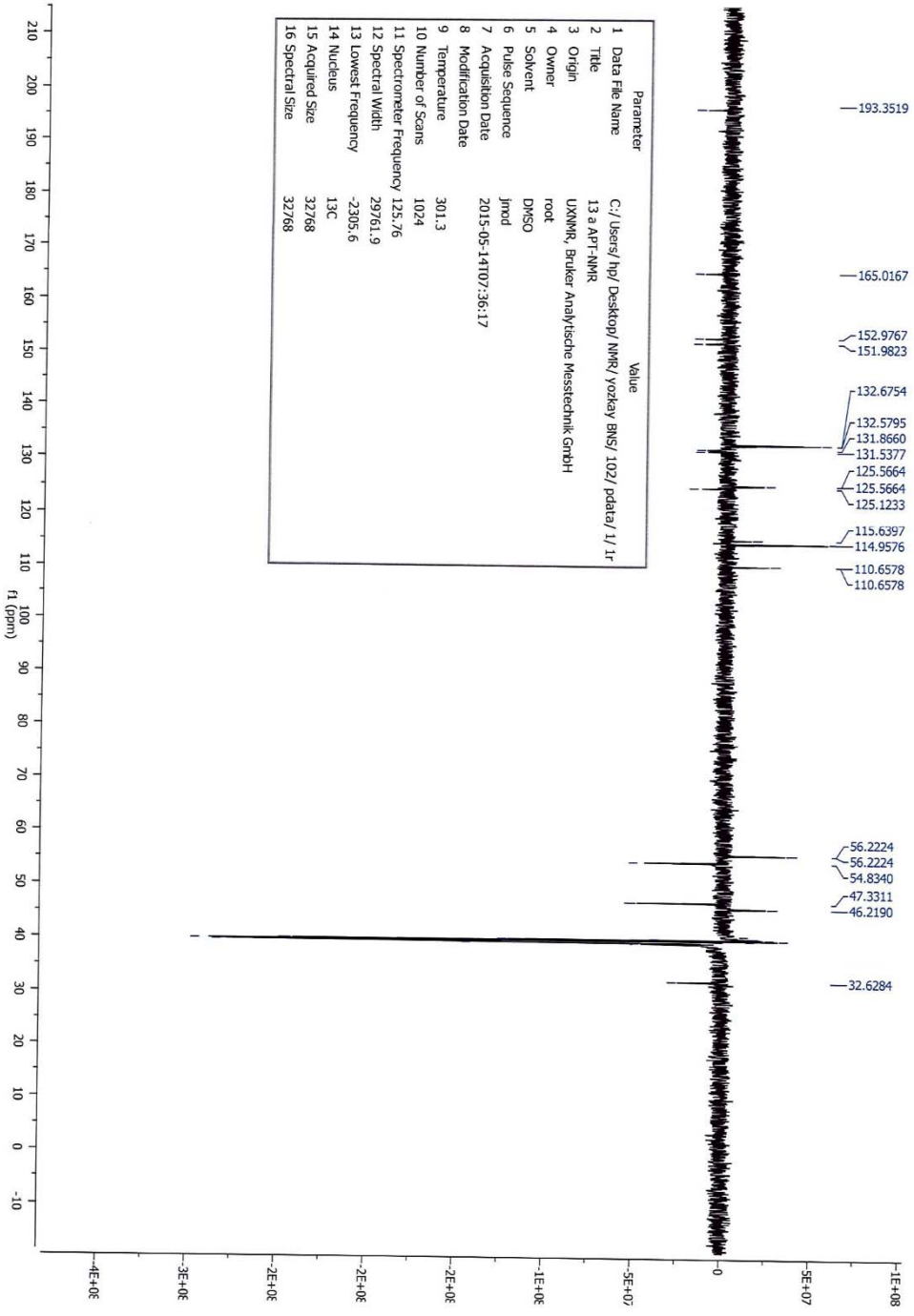
	Item	Value
	Acquired Date&Time	24.10.2015 15:36:47
	Acquired by	System Administrator
	Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13a1.ispd
	Spectrum name	13a1
	Sample name	Ni-13a
	Sample ID	
	Option	
	Comment	FTIR Measurement
	No. of Scans	20
	Resolution	4 [cm-1]
	Apodization	Happ-Genzel



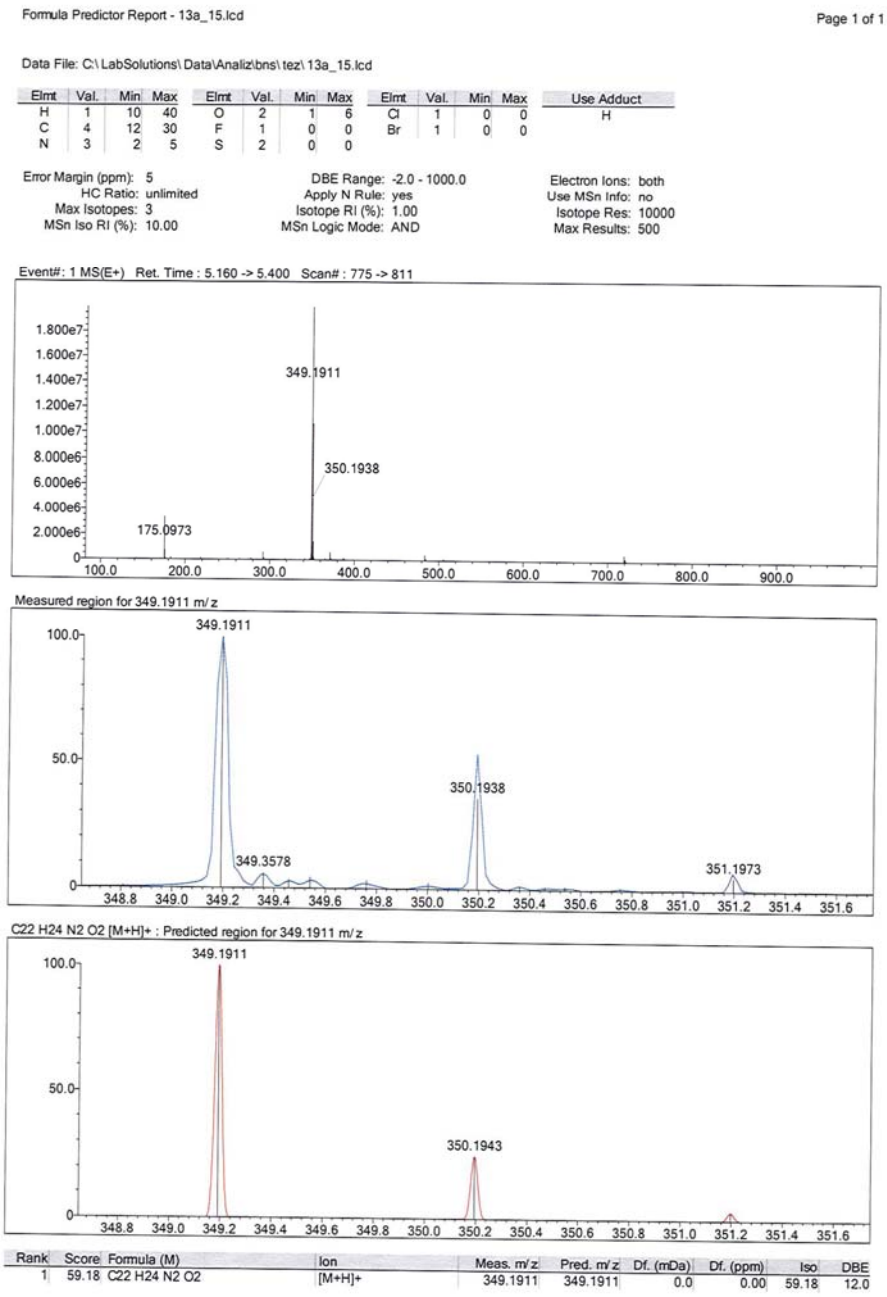
Şekil 121. Bileşik 15'e Ait IR Spektrumu



Şekil 122. Bileşik 15'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

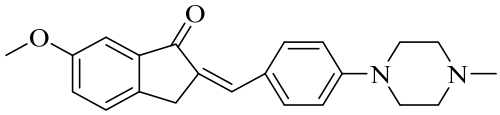


Şekil 123. Bileşik 15'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 124. Bileşik 15'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (16)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 198.7 ˚C. Verim: %87.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1683 (C=O gerilim bandı), 1597-1489 (C=C gerilim bandı), 1240 (C-N gerilim bandı), 1103 (C-O gerilim bandı), 813 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.23 (3H, s, -N-C$\underline{H}_3$), 2.44-2.46 (4H, m, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 3.30-3.33 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.84 (3H, s, -OC$\underline{H}_3$), 3.97 (2H, s, H_3), 7.04 (2H, d, *J*=8.90 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.23 (1H, d, *J*=2.40 Hz, H_5), 7.27 (1H, dd, *J*=2.50 Hz ve *J*=8.30 Hz, H_7), 7.46 (1H, s, =C$\underline{H}$-), 7.58 (1H, d, *J*=8.50 Hz, H_4), 7.64 (2H, d, *J*=8.90 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 31.86 (1C, C_3), 46.21 (1C, -N-$\underline{C}H_3$), 47.25 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 54.82 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 55.96 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 105.97 (1C, C_7), 114.89 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 123.18 (1C, C_5), 124.91 (1C, $C_{1'}$), 127.86 (1C, C_4), 132.05 (1C, $C_{4'}$), 132.26 (1C, =$\underline{C}$H-), 132.56 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 139.56 (1C, C_2), 142.61 (1C, C_{3a}), 152.15 (1C, C_{7a}), 159.59 (1C, C_6), 193.35 (1C, C_1).

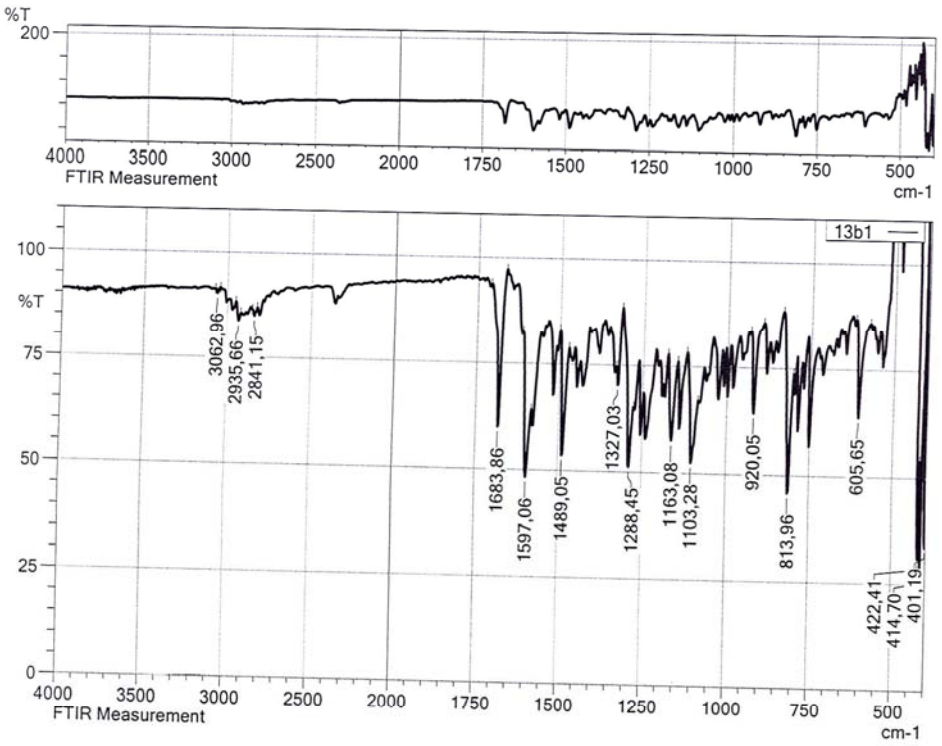
Elemental analiz: $C_{22}H_{24}N_2O_2$, Hesaplanan (%): C, 75.83; H, 6.94; N, 8.04. Bulunan (%): C, 75.81; H, 6.95; N, 8.03.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{22}H_{24}N_2O_2$ için Hesaplanan: 349.1911. Bulunan: 349.1909.

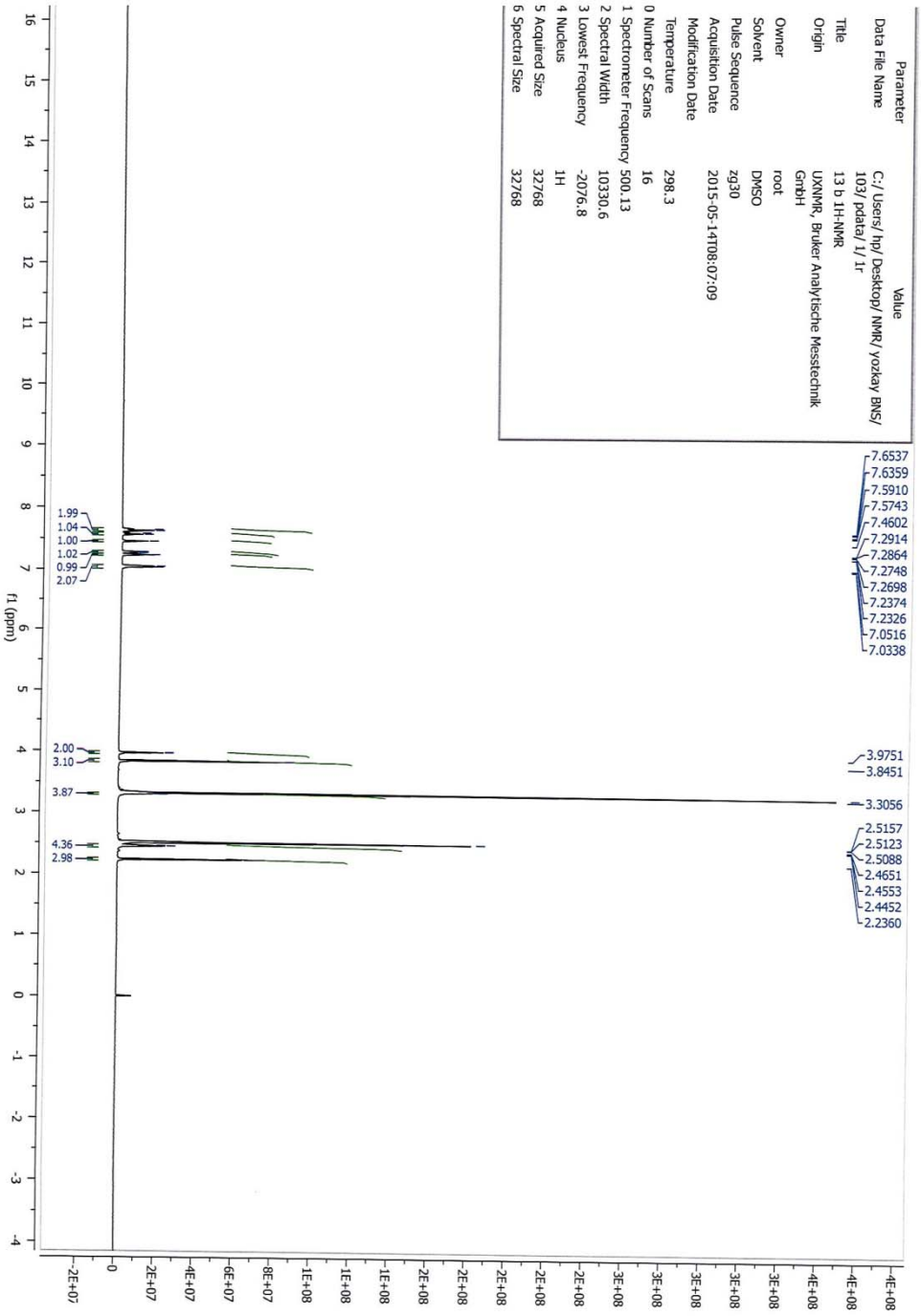
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

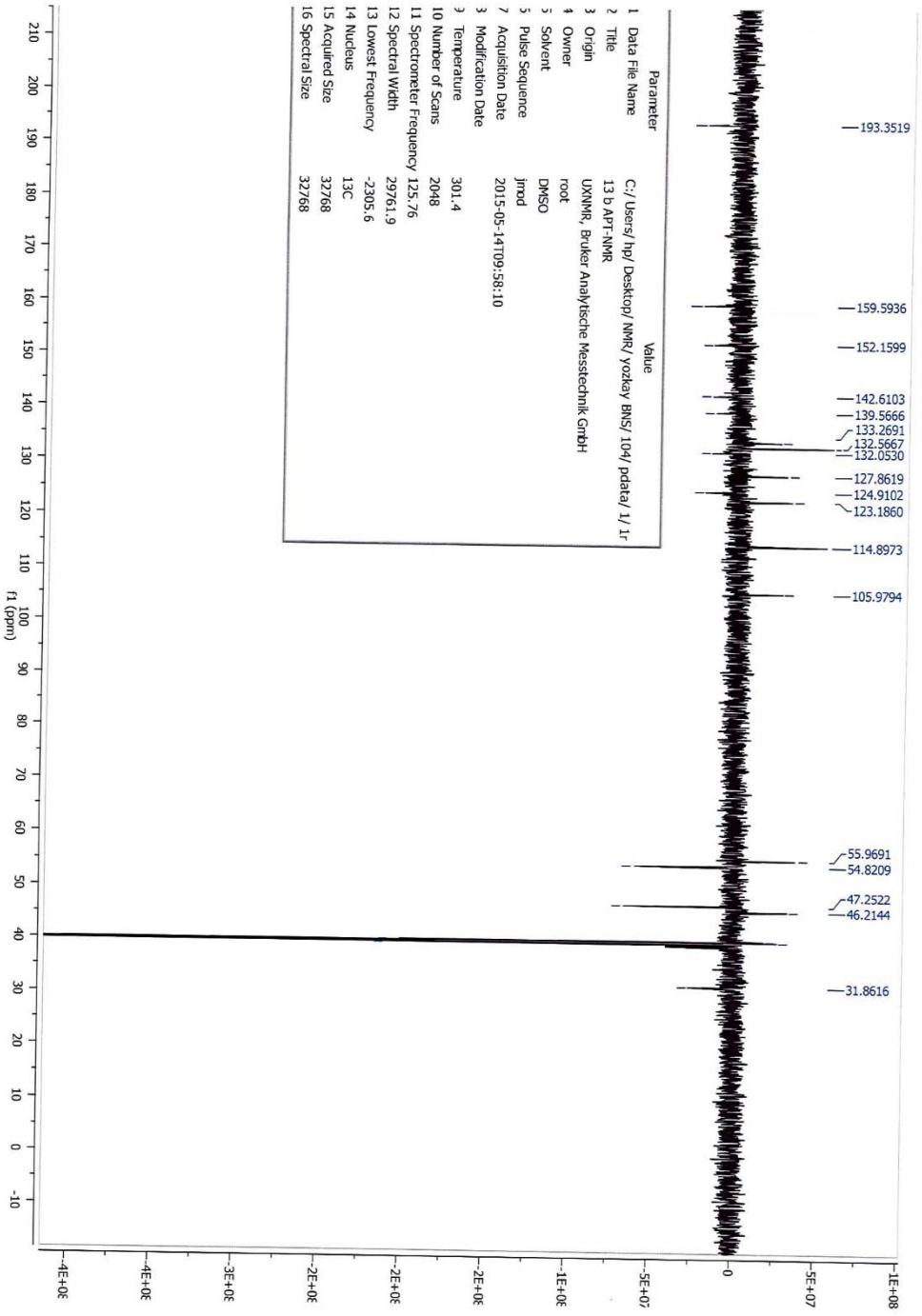
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 15:41:52
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13b1.ispd
Spectrum name	13b1
Sample name	Ni-13b
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



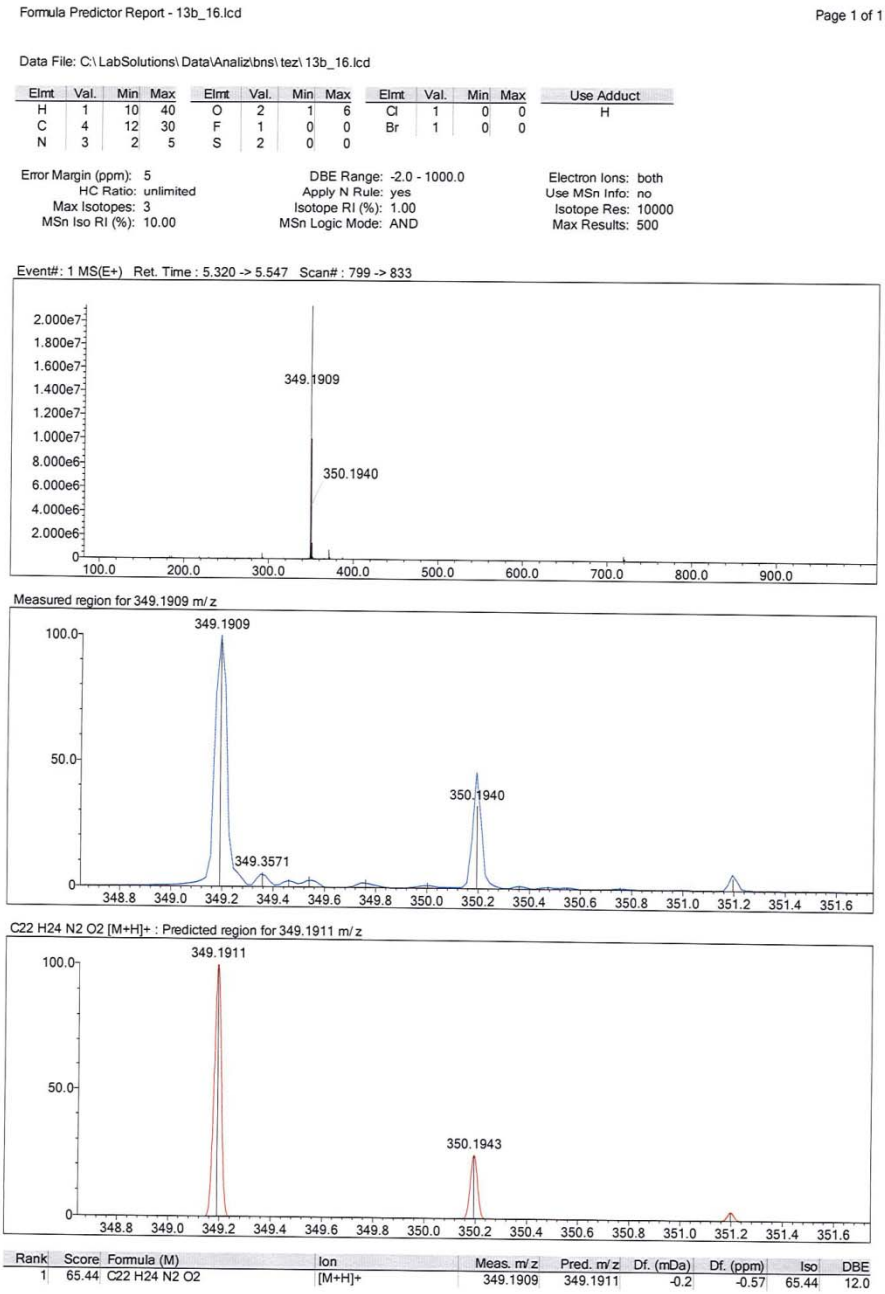
Şekil 125. Bileşik 16'ya Ait IR Spektrumu



Şekil 126. Bileşik 16'ya Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

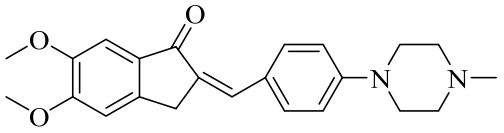


Şekil 127. Bileşik 16'ya Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 128. Bileşik 16'ya Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (17)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 195.6 °C. Verim: %88.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1680 (C=O gerilim bandı), 1585-1498 (C=C gerilim bandı), 1120 (C-N gerilim bandı), 1091 (C-O gerilim bandı), 815 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.23 (3H, s, -N-C<u>H</u>$_3$), 2.44-2.46 (4H, m, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 3.28-3.30 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.84 (3H, s, C_5-OC<u>H</u>$_3$), 3.91 (3H, s, C_6-OC<u>H</u>$_3$), 3.94 (2H, s, H_3), 7.03 (2H, d, *J*=8.80 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.21 (1H, s, =C<u>H</u>-), 7.22 (1H, s, H_4), 7.35 (1H, s, H_7), 7.61 (2H, d, *J*=8.80 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 32.22 (1C, C_3), 46.22 (1C, -N-<u>C</u>H$_3$), 47.34 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 54.84 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 56.13 (1C, C_5-O<u>C</u>H$_3$), 56.42 (1C, C_6-O<u>C</u>H$_3$), 105.00 (1C, C_7), 108.61 (1C, C_4), 114.98 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 125.19 (1C, $C_{1'}$), 130.94 (1C, $C_{4'}$), 132.12 (1C, =<u>C</u>H-), 132.34 (1C, C_2), 132.58 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 144.99 (1C, C_{3a}), 149.71 (1C, C_{7a}), 152.96 (1C, C_6), 155.34 (1C, C_5), 192.26 (1C, C_1).

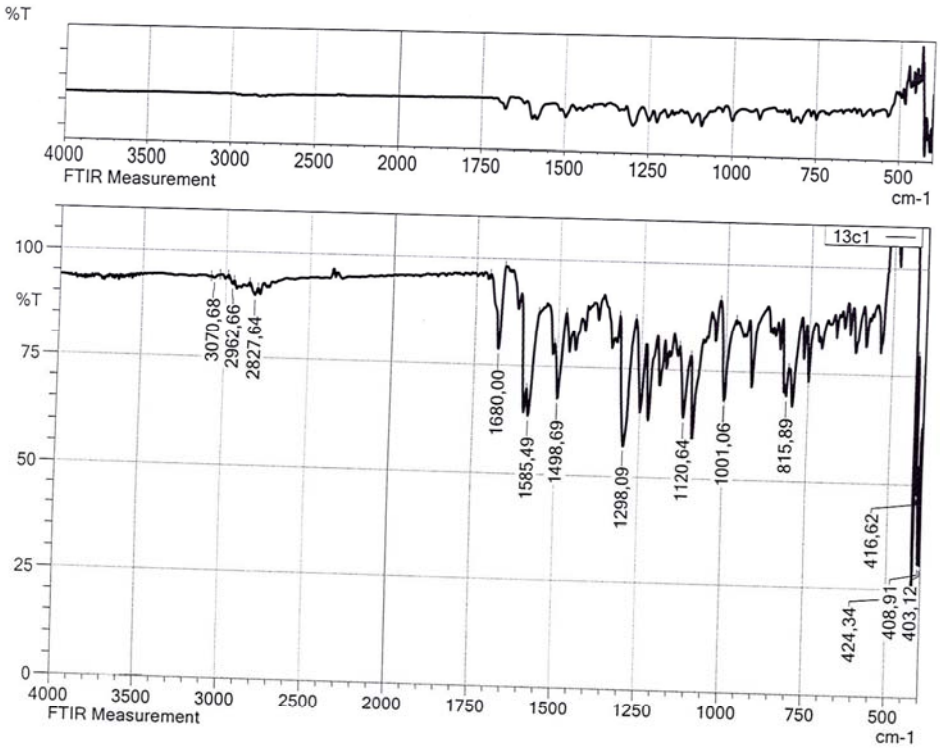
Elemental analiz: $C_{23}H_{26}N_2O_3$, Hesaplanan (%): C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40. Bulunan (%): C, 72.98; H, 6.93; N, 7.39.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{23}H_{26}N_2O_3$ için Hesaplanan: 379.2016. Bulunan: 379.2021.

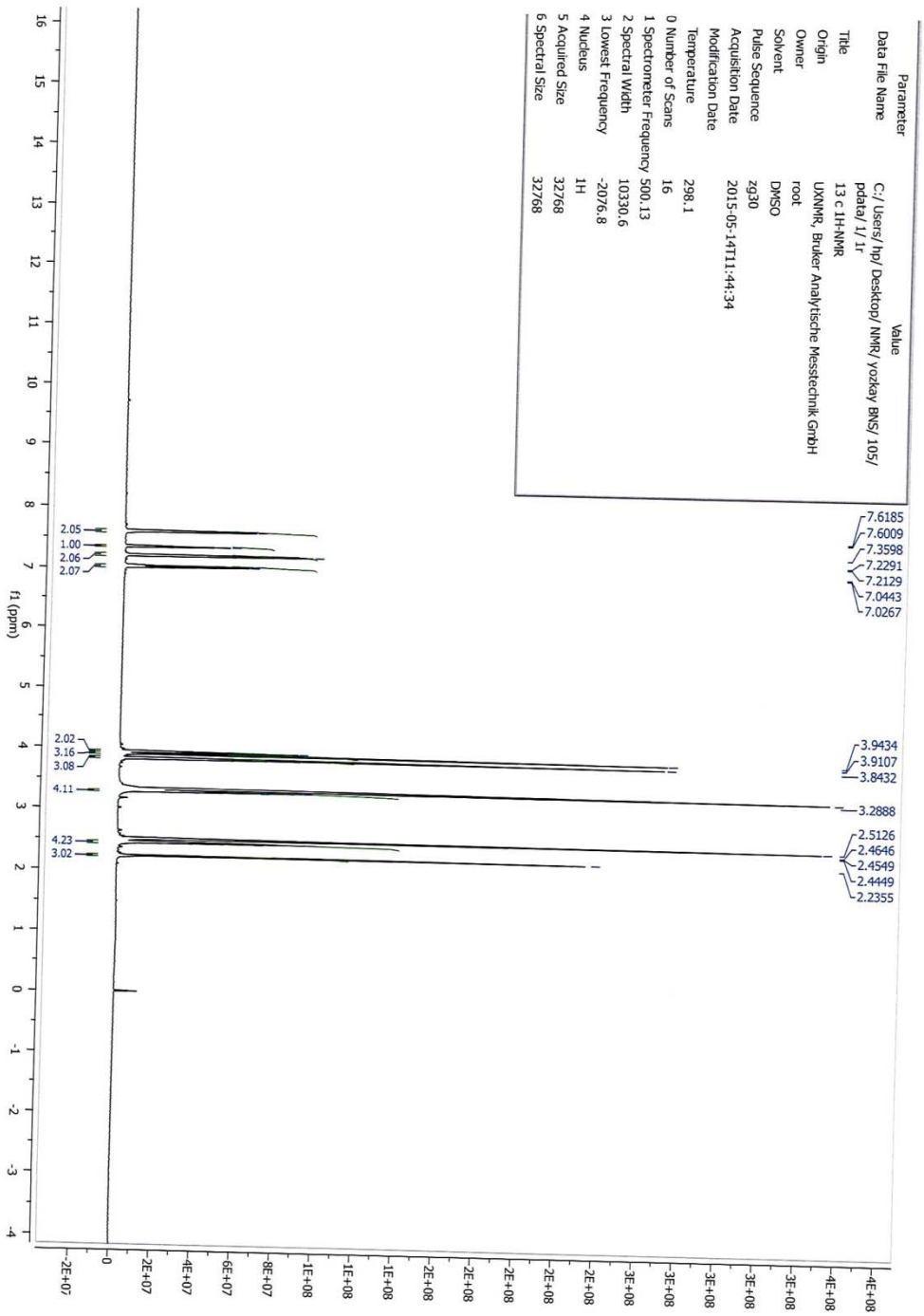
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

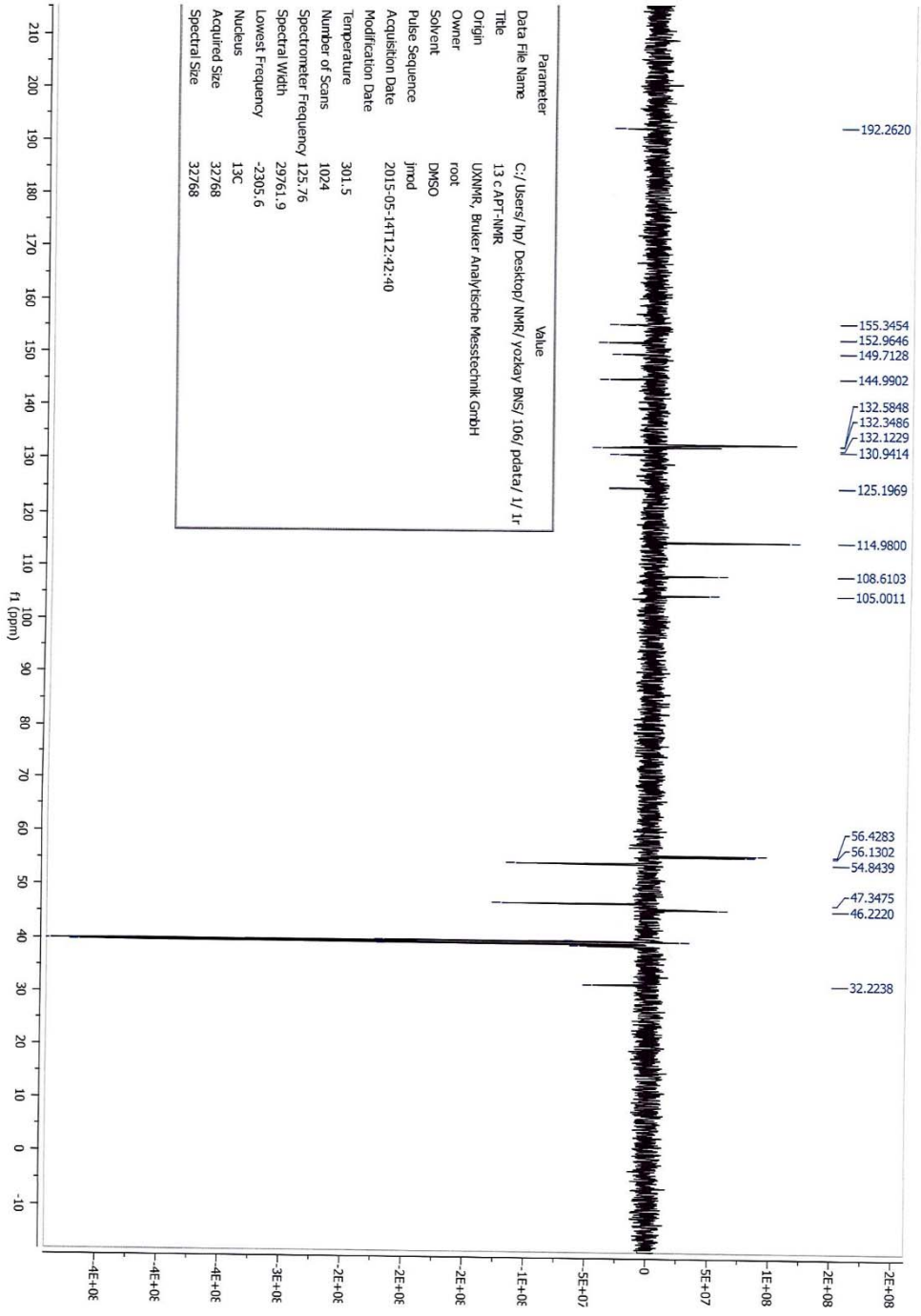
	Item	Value
	Acquired Date&Time	24.10.2015 15:52:07
	Acquired by	System Administrator
	Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13c1.ispd
	Spectrum name	13c1
	Sample name	Ni-13c
	Sample ID	
	Option	
	Comment	FTIR Measurement
	No. of Scans	20
	Resolution	4 [cm-1]
	Apodization	Happ-Genzel



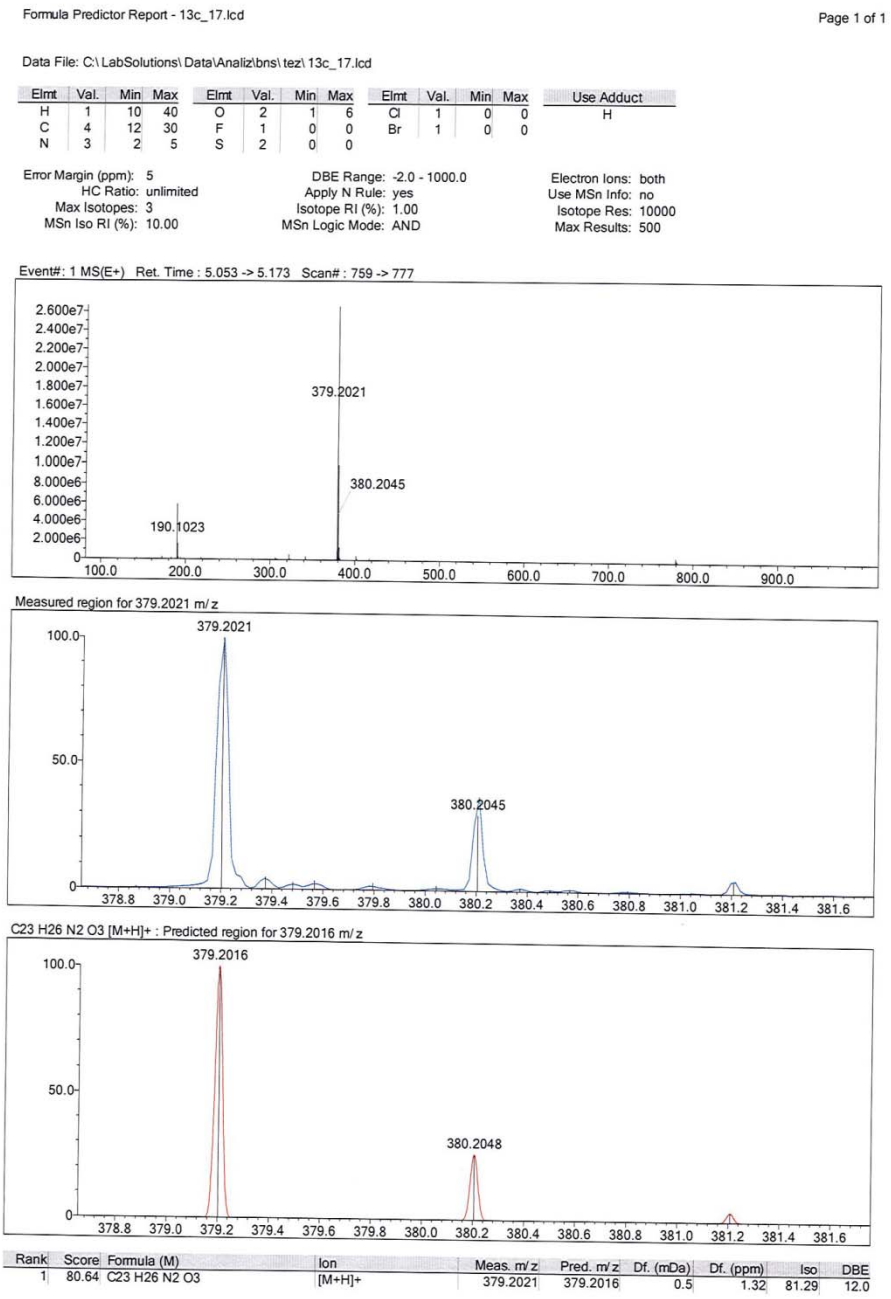
Şekil 129. Bileşik 17'ye Ait IR Spektrumu



Şekil 130. Bileşik 17'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

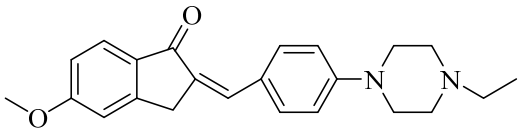


Şekil 131. Bileşik 17'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 132. Bileşik 17'ye Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (18)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 157.6 ˚C. Verim: %82.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1681 (C=O gerilim bandı), 1597-1581 (C=C gerilim bandı), 1195 (C-N gerilim bandı), 1101 (C-O gerilim bandı), 810 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.04 (3H, t, *J*=3.55 Hz, -N-CH_2-C$\underline{H}_3$), 2.35-2.38 (6H, m, -N-C$\underline{H}_2$-CH_3+$H_{3''}$+$H_{5''}$), 3.28-3.34 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.89 (3H, s, -OC$\underline{H}_3$), 4.04 (2H, s, H_3), 7.02-7.04 (3H, m, $H_{3'}$+$H_{5'}$+H_6), 7.19 (1H, s, H_4), 7.38 (1H, s, =C$\underline{H}$-), 7.61 (2H, d, *J*=8.70 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$), 7.70 (1H, d, *J*=8.45 Hz, H_7).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 12.42 (1C, -N-CH_2-$\underline{C}H_3$), 32.62 (1C, C_3), 39.52 (1C, -N-$\underline{C}H_2$-CH_3), 47.44 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 52.06 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 56.21 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 110.64 (1C, C_6), 114.91 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 115.63 (1C, C_4), 125.10 (1C, $C_{1'}$), 125.56 (1C, C_7), 131.54 (1C, C_{7a}), 131.83 (1C, $C_{4'}$), 132.58 (1C, =$\underline{C}$H-), 132.66 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 152.01 (1C, C_2), 152.96 (1C, C_{3a}), 165.00 (1C, C_5), 191.96 (1C, C_1).

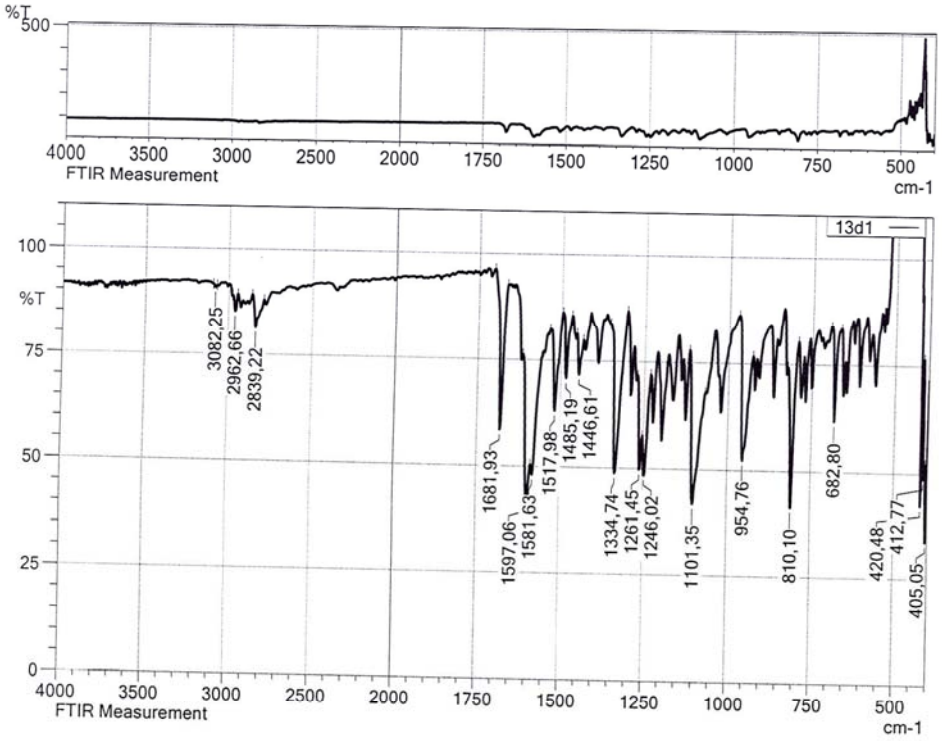
Elemental analiz: $C_{23}H_{26}N_2O_2$, Hesaplanan (%): C, 76.21; H, 7.23; N, 7.73. Bulunan (%): C, 76.20; H, 7.22; N, 7.72.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{23}H_{26}N_2O_2$ için Hesaplanan: 363.2067. Bulunan: 363.2067.

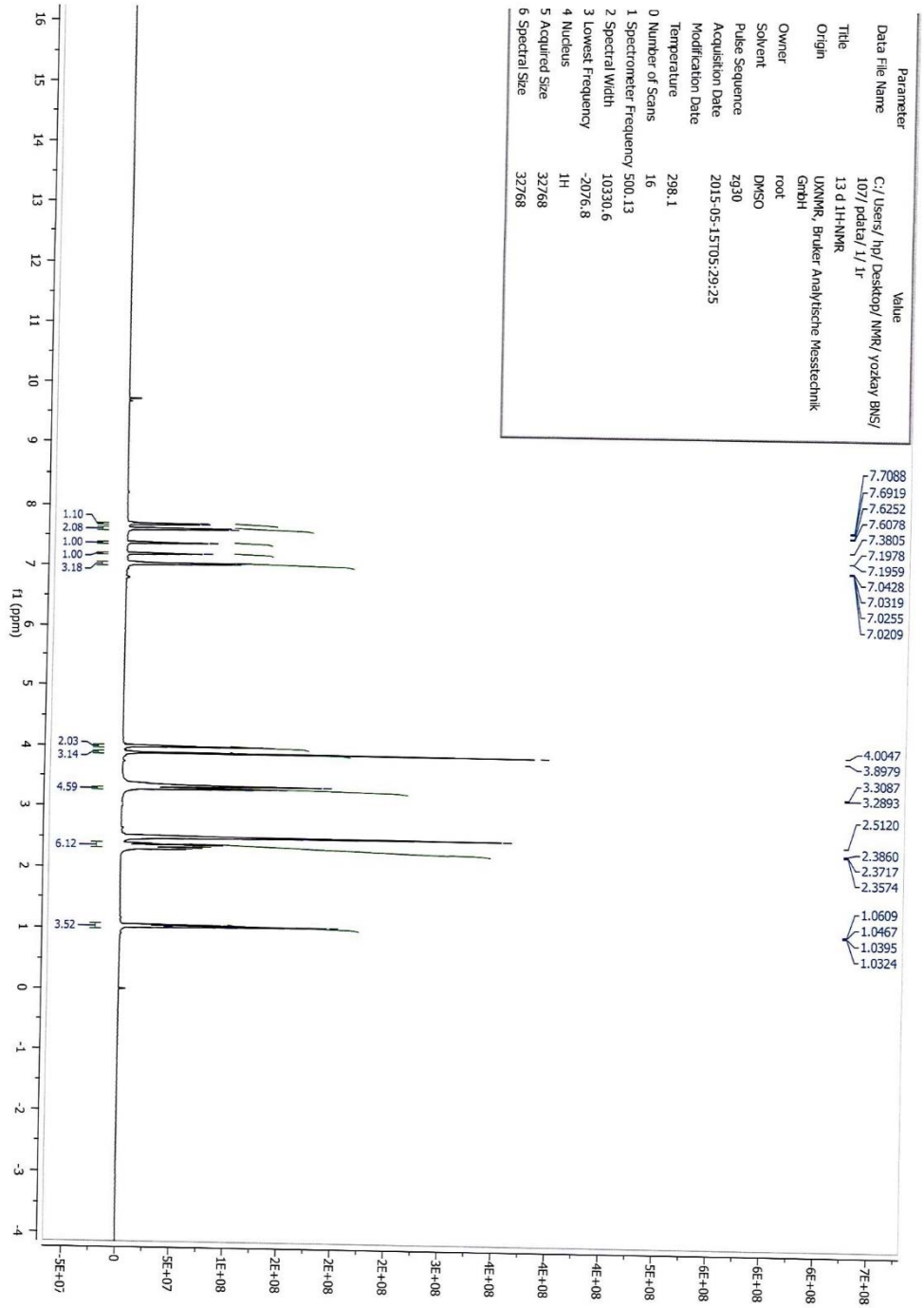
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

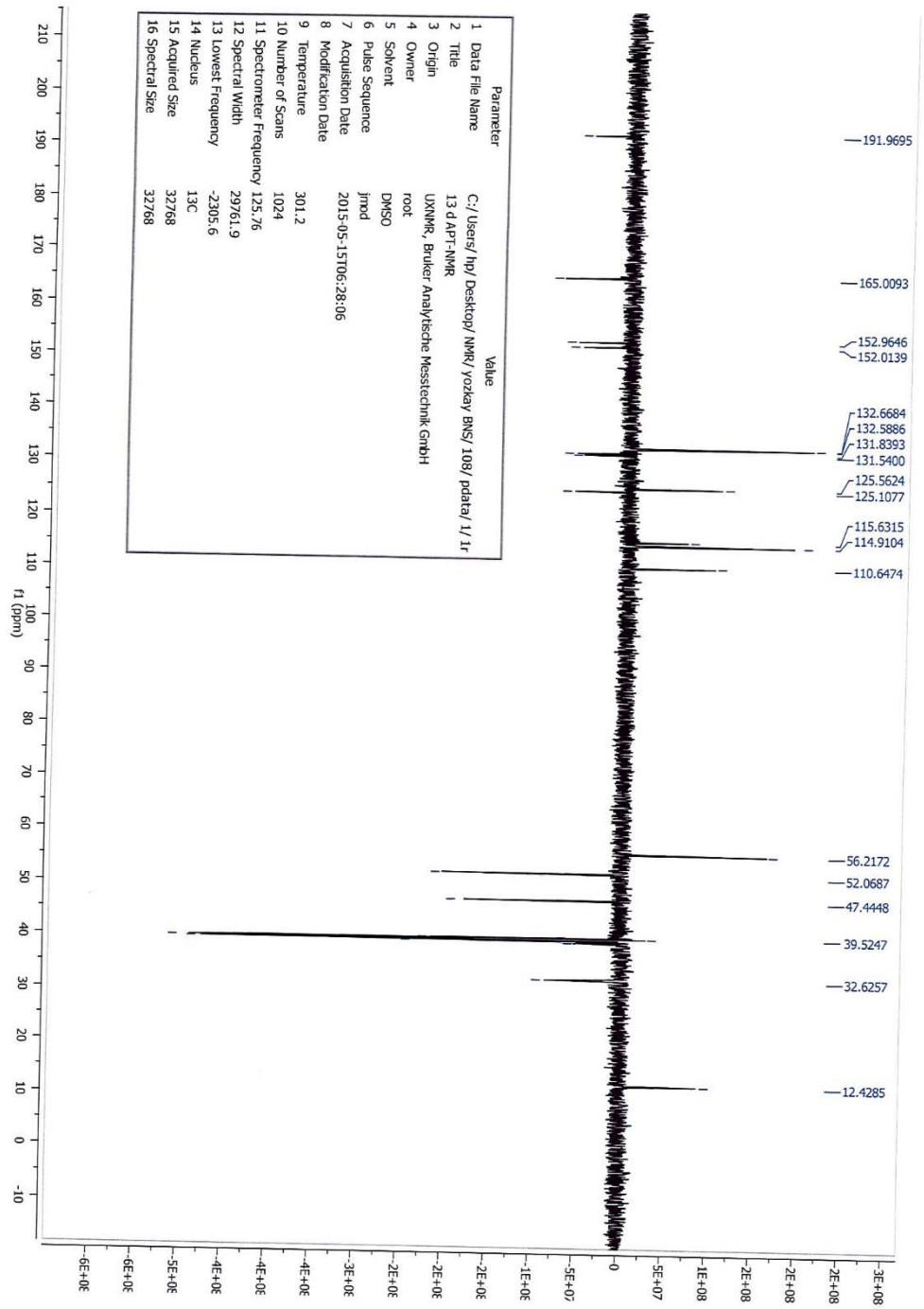
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 15:55:45
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13d1.ispd
Spectrum name	13d1
Sample name	Ni-13d
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



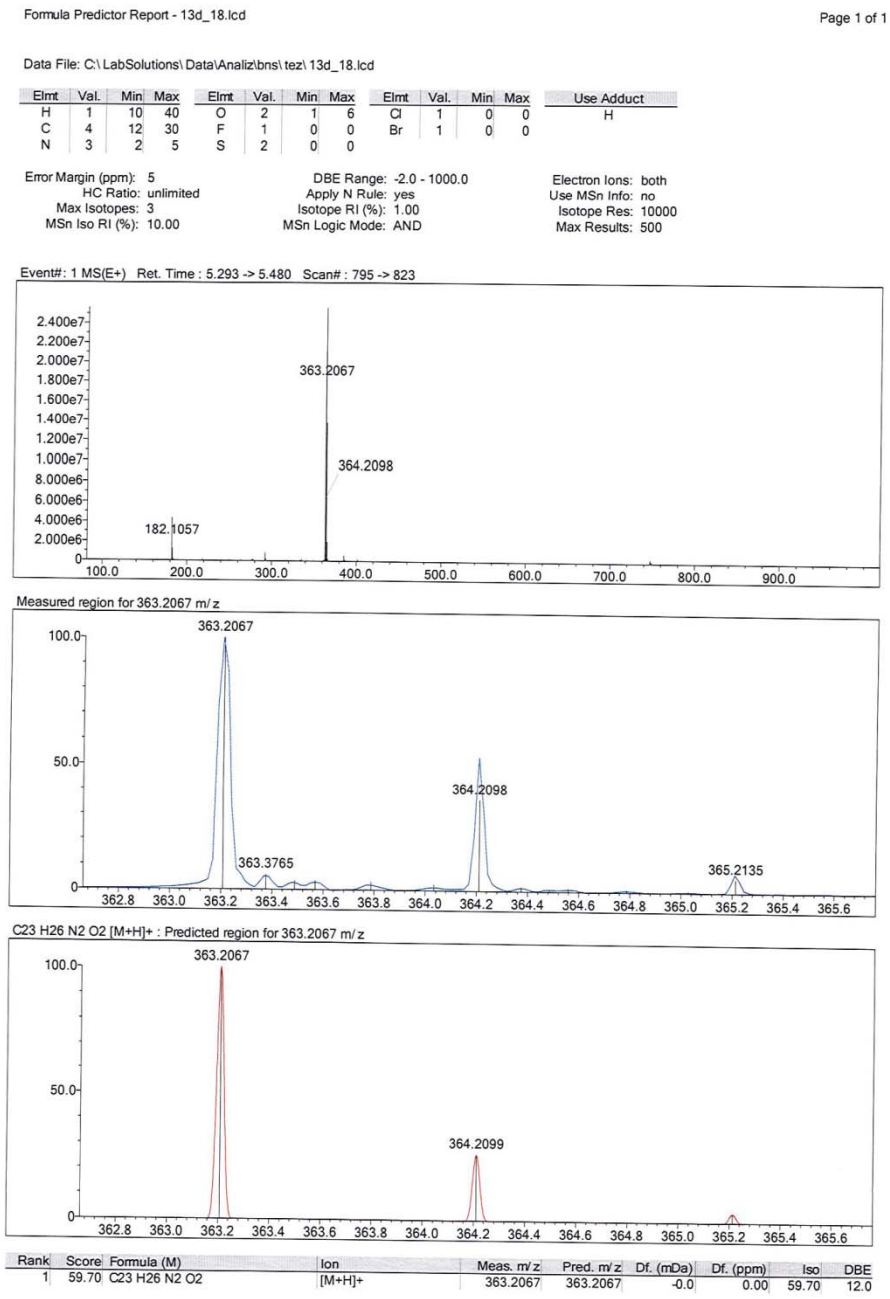
Şekil 133. Bileşik 18'e Ait IR Spektrumu



Şekil 134. Bileşik 18'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

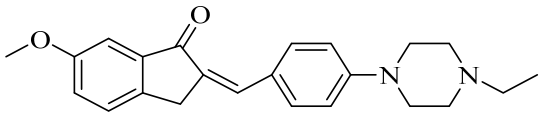


Şekil 135. Bileşik 18'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 136. Bileşik 18'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (19)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 179.4 ˚C. Verim: %88.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1681 (C=O gerilim bandı), 1597-1489 (C=C gerilim bandı), 1238 (C-N gerilim bandı), 1103 (C-O gerilim bandı), 812 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.04 (3H, t, *J*=7.15 Hz, -N-CH_2-C$\underline{H}_3$), 2.37-2.39 (6H, m, -N-C$\underline{H}_2$-CH_3+ $H_{3"}$+$H_{5"}$), 3.84 (3H, s, -OC$\underline{H}_3$), 3.31-3.34 (4H, m, $H_{2"}$+$H_{6"}$), 3.97 (2H, s, H_3), 7.04 (2H, d, *J*=8.80 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.23 (1H, d, *J*=2.45 Hz, H_5), 7.28 (1H, dd, *J*=2.50 Hz ve *J*=8.25 Hz, H_7), 7.46 (1H, s, =C$\underline{H}$-), 7.58 (1H, d, *J*=8.35 Hz, H_4), 7.64 (2H, d, *J*=8.80 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 12.42 (1C, -N-CH_2-$\underline{C}H_3$), 31.85 (1C, C_3), 47.36 (2C, $C_{3"}$+$C_{5"}$), 51.84 (1C, -N-$\underline{C}H_2$-CH_3), 52.06 (2C, $C_{2"}$+$C_{6"}$), 55.96 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 105.97 (1C, C_7), 114.85 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 123.54 (1C, C_5), 124.95 (1C, $C_{1'}$), 127.85 (1C, C_4), 132.03 (1C, $C_{4'}$), 132.95 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 133.54 (1C, =$\underline{C}$H-), 139.70 (1C, C_2), 142.60 (1C, C_{3a}), 152.19 (1C, C_{7a}), 159.62 (1C, C_6), 197.96 (1C, C_1).

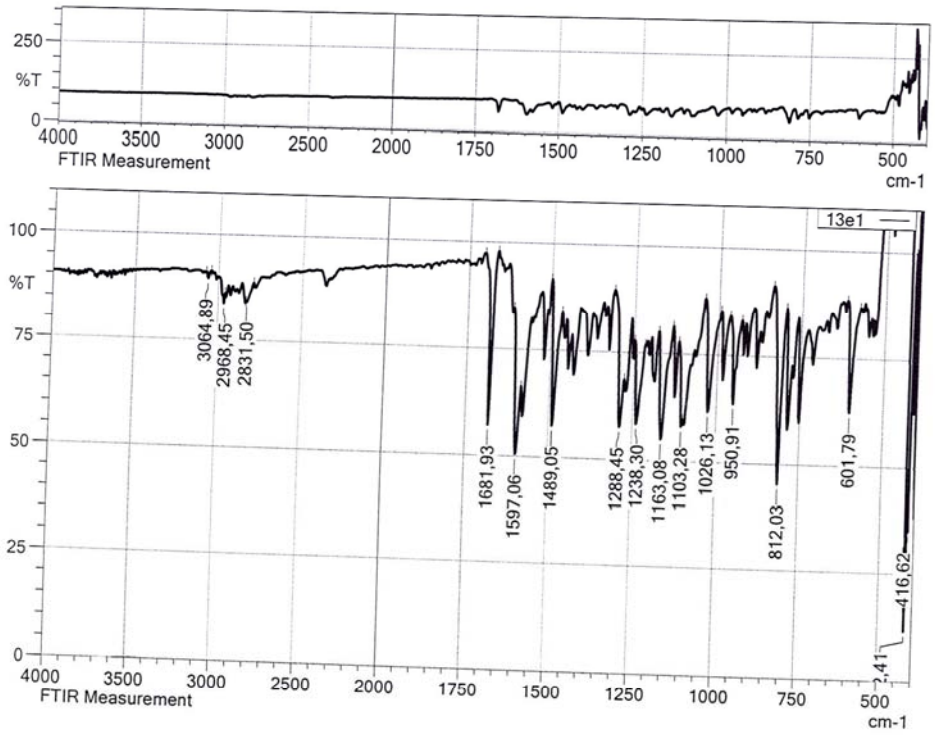
Elemental analiz: $C_{23}H_{26}N_2O_2$, Hesaplanan (%): C, 76.21; H, 7.23; N, 7.73. Bulunan (%): C, 76.22; H, 7.24; N, 7.71.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{23}H_{26}N_2O_2$ için Hesaplanan: 363.2067. Bulunan: 363.2067.

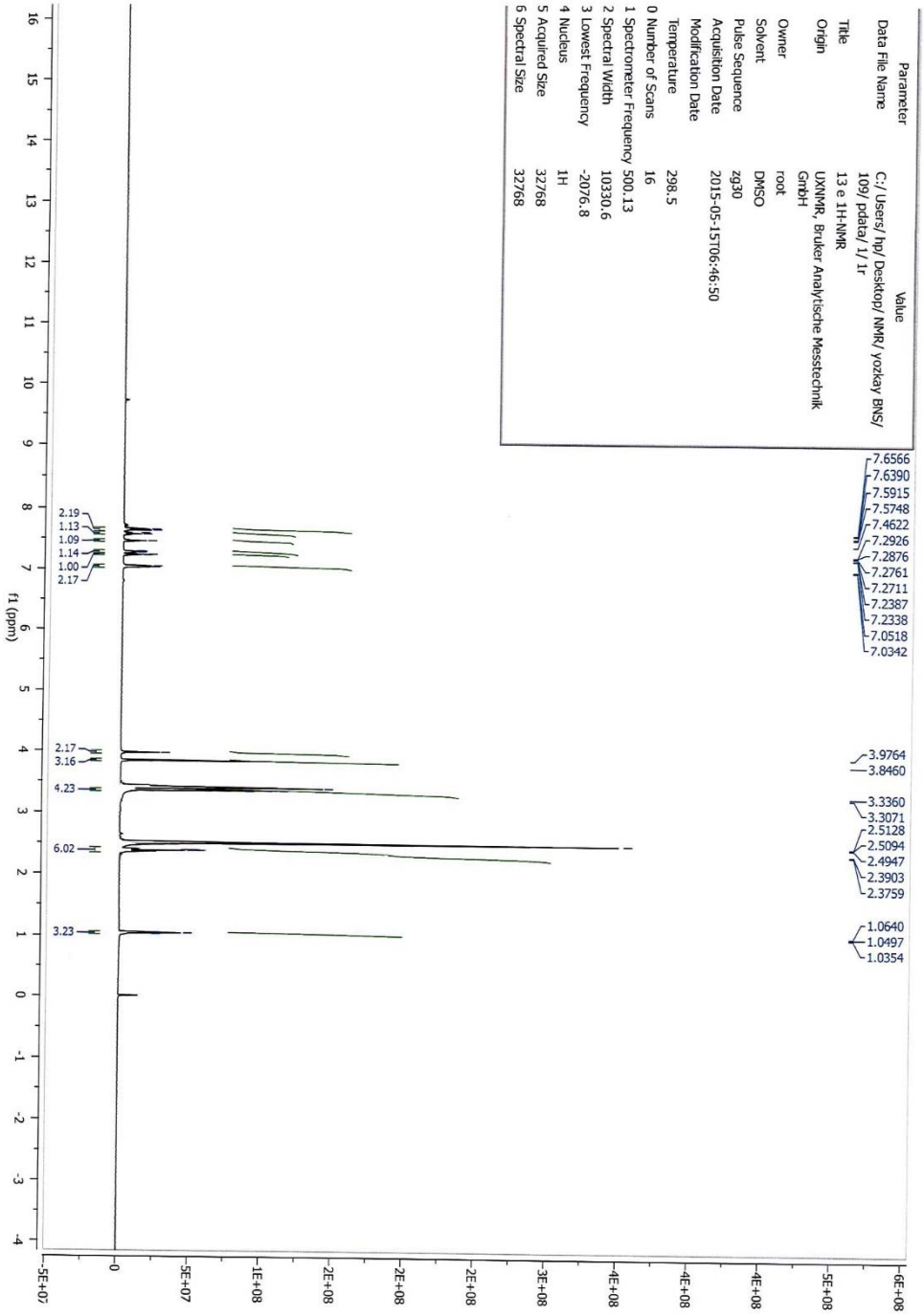
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

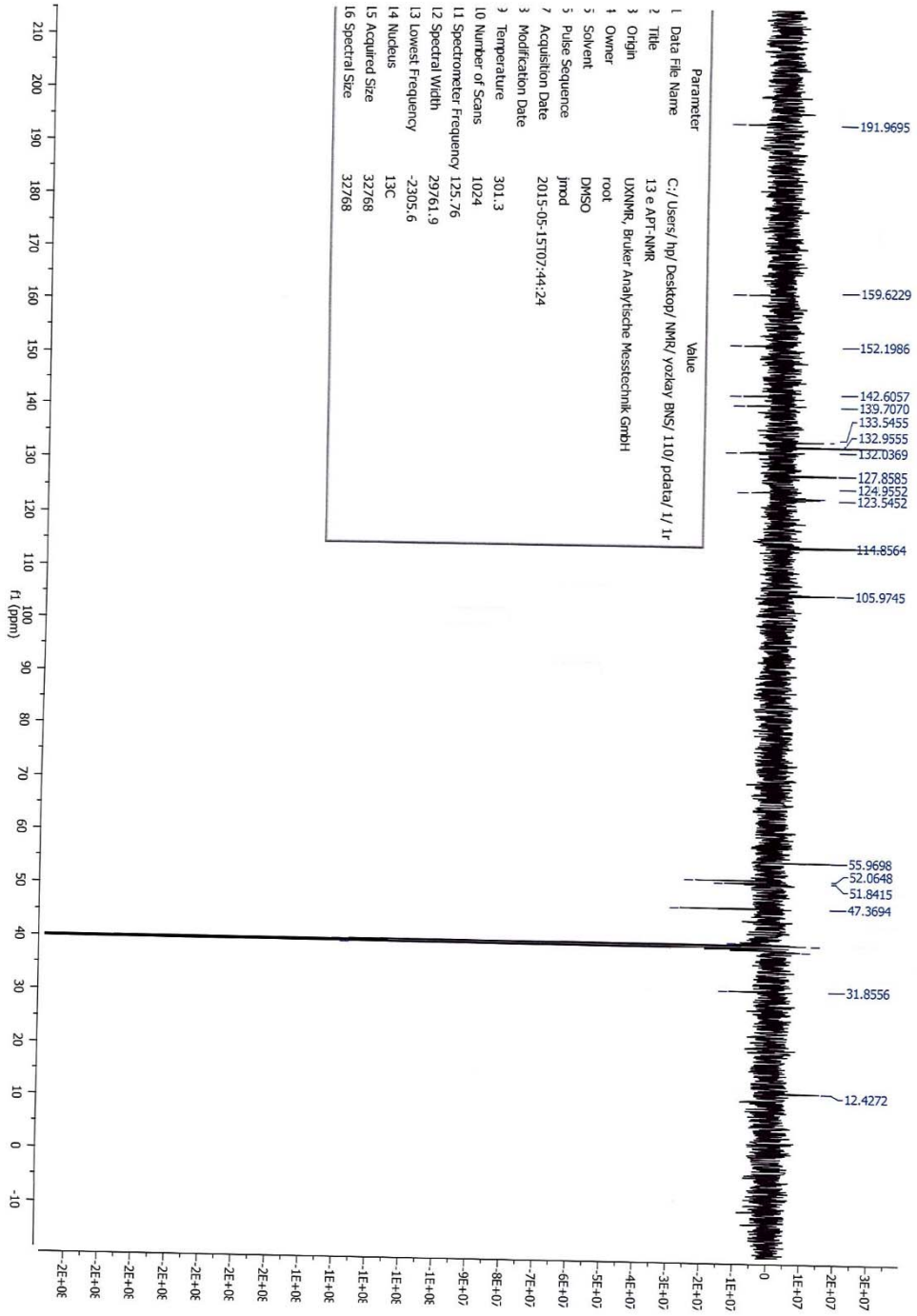
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 16:00:30
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13e1.ispd
Spectrum name	13e1
Sample name	Ni-13e
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



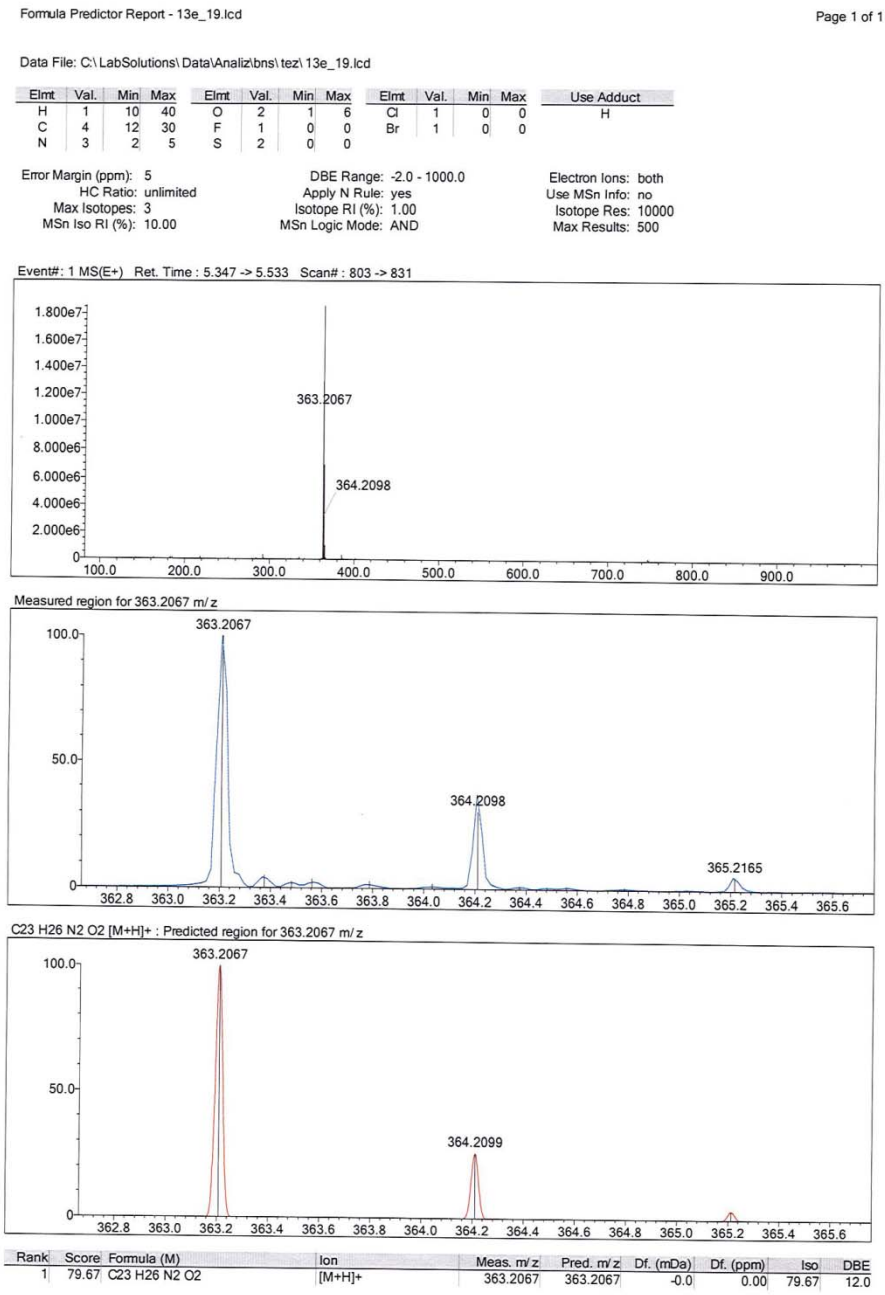
Şekil 137. Bileşik 19'a Ait IR Spektrumu



Şekil 138. Bileşik 19'a Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

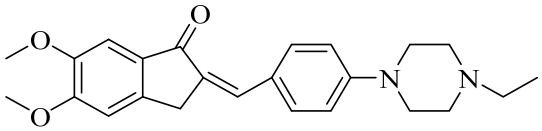


Şekil 139. Bileşik 19'a Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 140. Bileşik 19'a Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-Etilpiperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (20)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 138.5 °C. Verim: %84.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1681 (C=O gerilim bandı), 1600-1498 (C=C gerilim bandı), 1211 (C-N gerilim bandı), 1118 (C-O gerilim bandı), 813 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.04 (3H, t, *J*=3.70 Hz, -N-CH_2-C$\underline{H_3}$), 2.35-2.39 (6H, m, -N-C$\underline{H_2}$-CH_3 +$H_{3''}$+$H_{5''}$), 3.27-3.29 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.83 (3H, s, C_5-OC$\underline{H_3}$), 3.90 (3H, s, C_6-OC$\underline{H_3}$), 3.92 (2H, s, H_3), 7.01-7.02 (2H, m, H_4+=C$\underline{H}$-), 7.20 (2H, d, *J*=4.25 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.35 (1H, s, H_7), 7.59 (2H, d, *J*=8.85 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 12.42 (1C, -N-CH_2-C$\underline{H_3}$), 32.21 (1C, C_3), 47.45 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 51.52 (1C, -N-C$\underline{H_2}$-CH_3), 52.06 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 56.11 (1C, C_5-OC$\underline{H_3}$), 56.41 (1C, C_6-OC$\underline{H_3}$), 104.98 (1C, C_7), 108.58 (1C, C_4), 114.92 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 125.18 (1C, $C_{1'}$), 130.94 (1C, $C_{4'}$), 131.91 (1C, =C$\underline{H}$-), 132.28 (1C, C_2), 132.56 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 144.96 (1C, C_{3a}), 149.70 (1C, C_{7a}), 153.69 (1C, C_6), 155.33 (1C, C_5), 192.24 (1C, C_1).

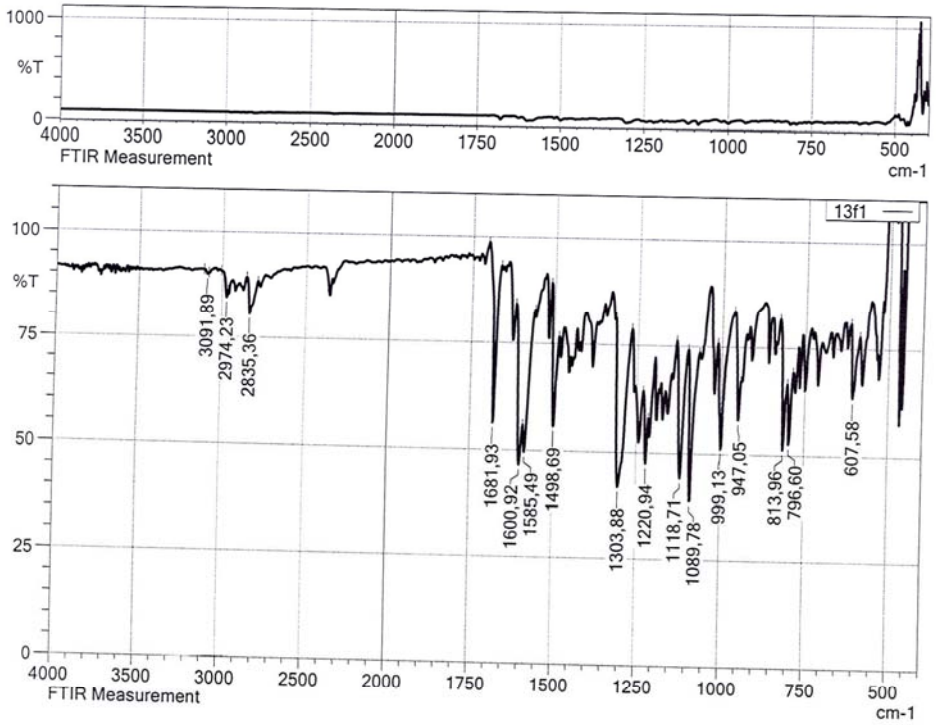
Elemental analiz: $C_{24}H_{28}N_2O_3$, Hesaplanan (%): C, 73.44; H, 7.19; N, 7.14. Bulunan (%): C, 73.43; H, 7.20; N, 7.13.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{24}H_{28}N_2O_3$ için Hesaplanan: 393.2173. Bulunan: 393.2170.

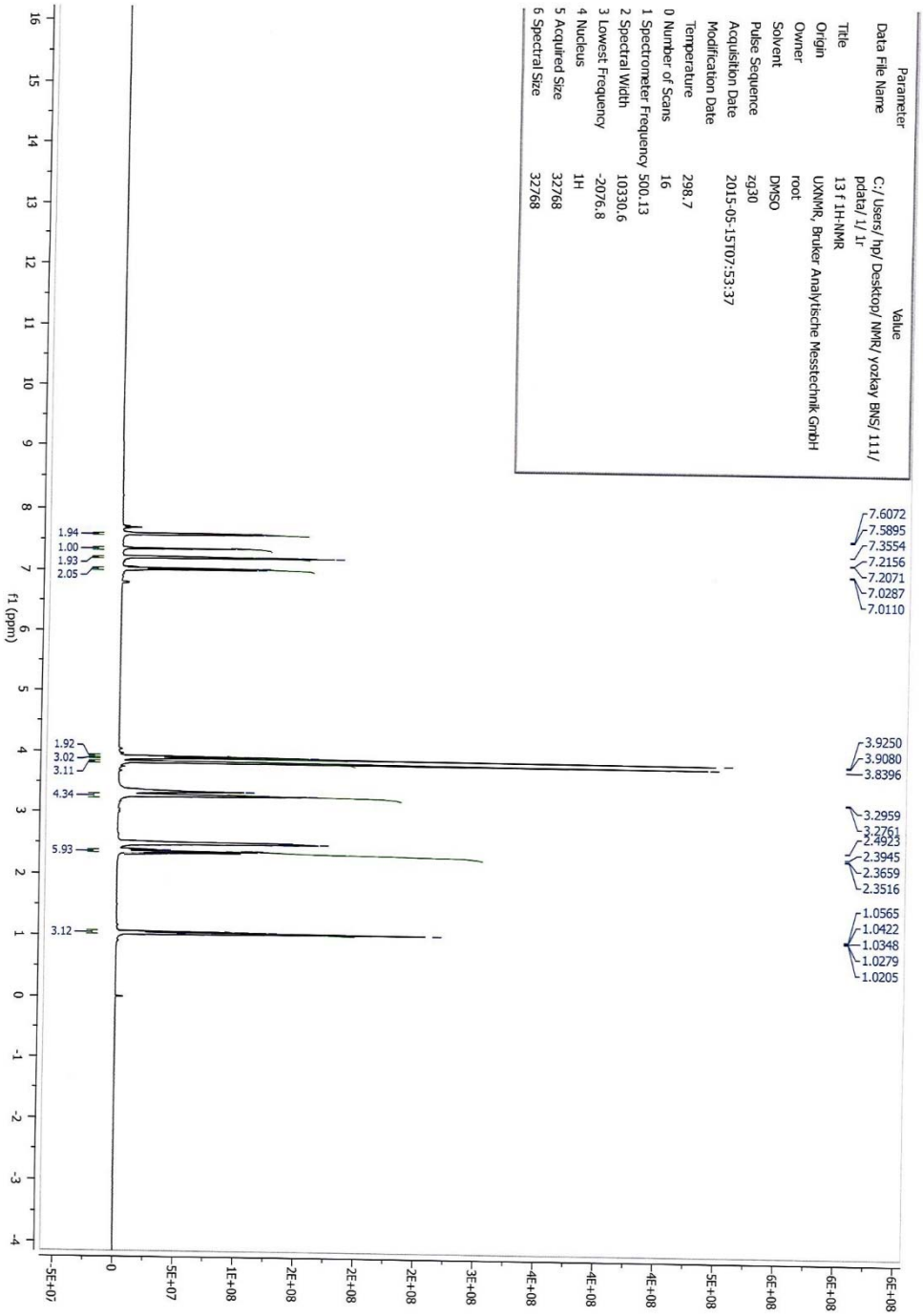
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

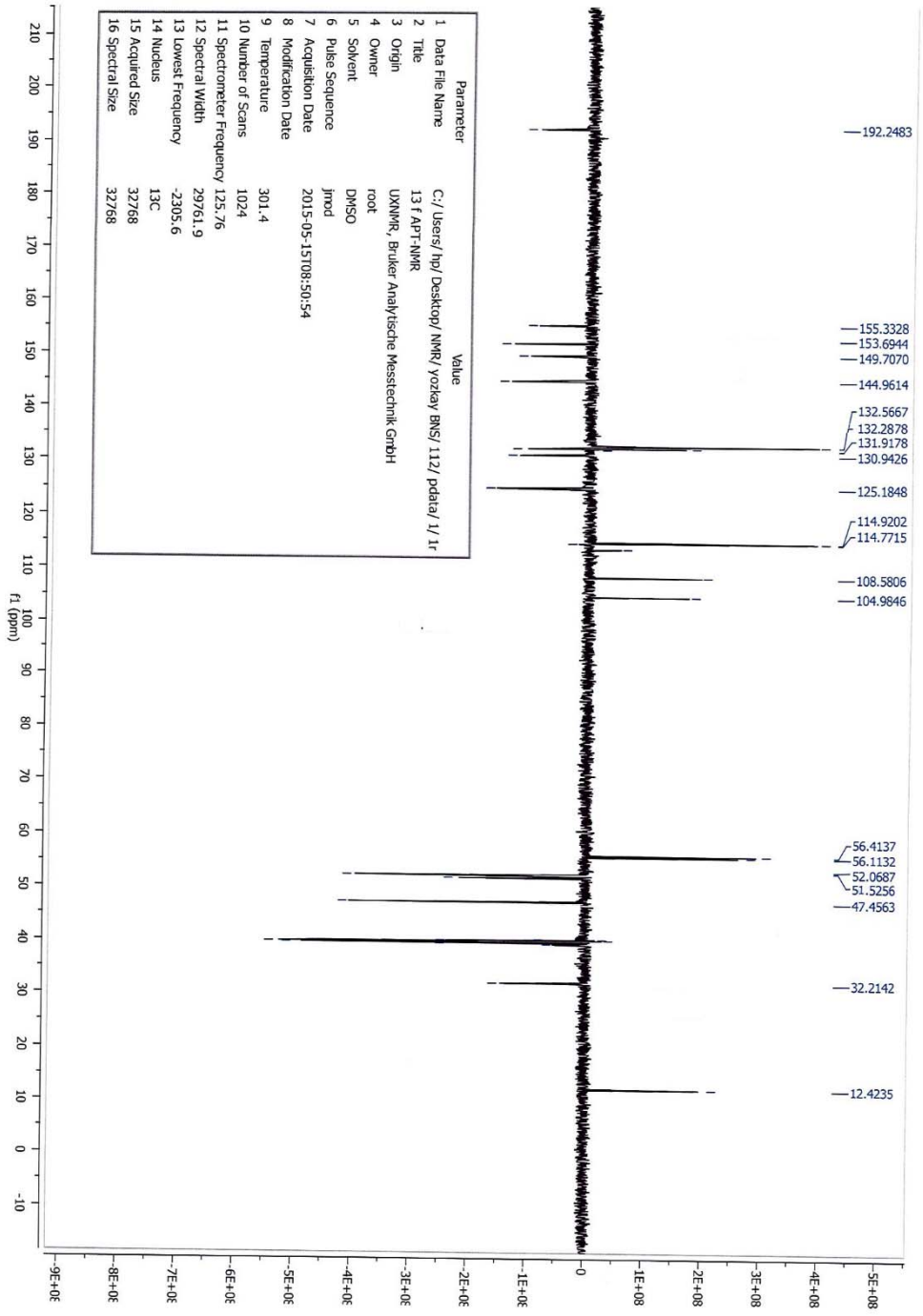
	Item	Value
	Acquired Date&Time	24.10.2015 16:03:49
	Acquired by	System Administrator
	Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13f1.ispd
	Spectrum name	13f1
	Sample name	Ni-13f
	Sample ID	
	Option	
	Comment	FTIR Measurement
	No. of Scans	20
	Resolution	4 [cm-1]
	Apodization	Happ-Genzel



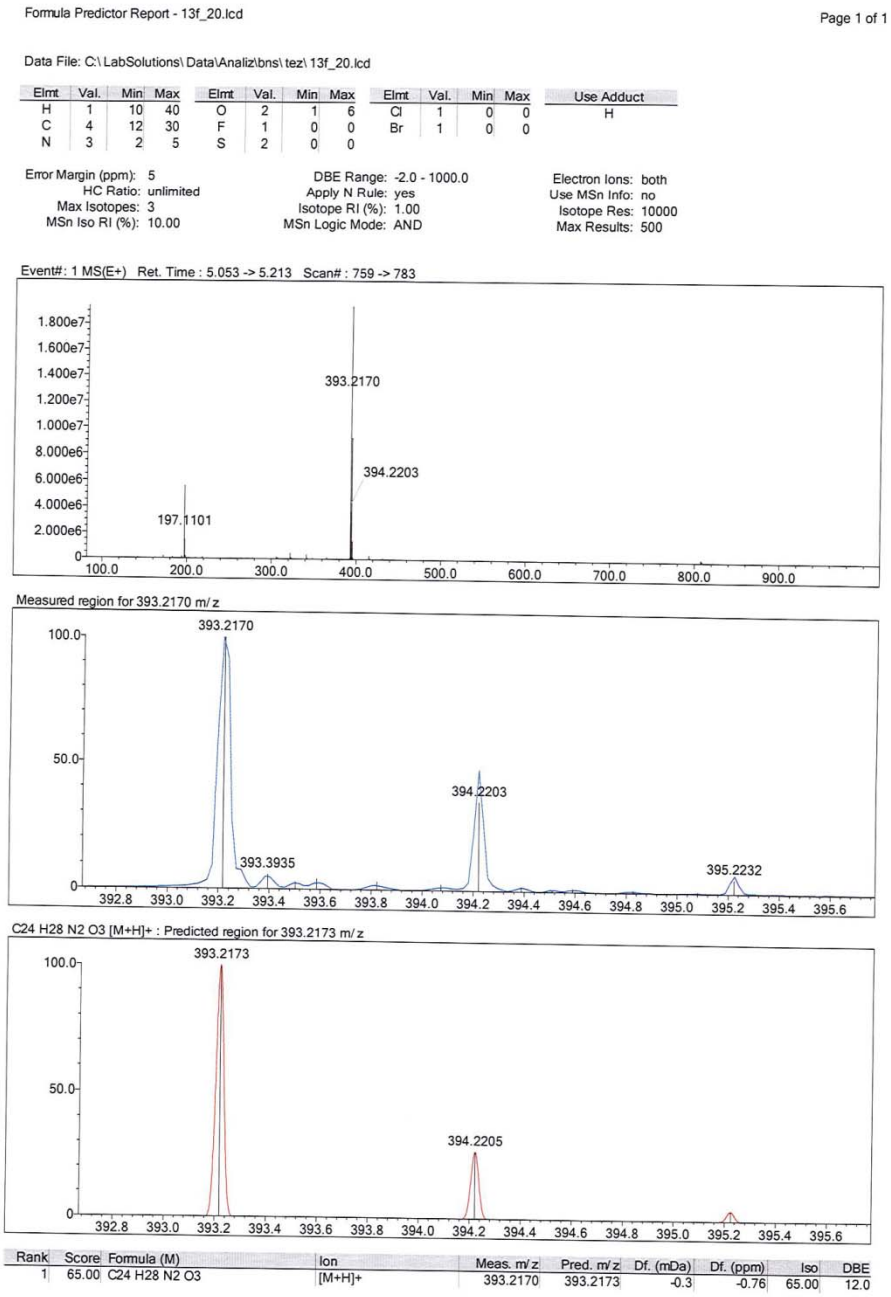
Şekil 141. Bileşik 20'ye Ait IR Spektrumu



Şekil 142. Bileşik 20'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

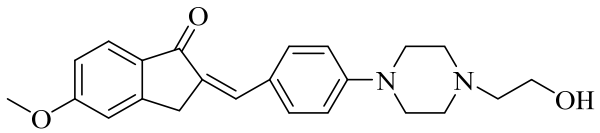


Şekil 143. Bileşik 20'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 144. Bileşik 20'ye Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (21)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 162.9 °C. Verim: %91.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3390 (O-H gerilim bandı), 1670 (C=O gerilim bandı), 1593-1514 (C=C gerilim bandı), 1192 (C-N gerilim bandı), 1064 (C-O gerilim bandı), 819 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.45 (2H, t, *J*=6.20 Hz, -C$\underline{H_2}$-CH_2-OH), 2.55-2.57 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.28-3.30 (4H, m, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 3.55 (2H, t, *J*=6.00 Hz, -CH_2-C$\underline{H_2}$-OH), 3.89 (3H, s, -OC$\underline{H_3}$), 4.00 (2H, s, H_3), 4.45 (1H, s, -O$\underline{H}$), 7.01-7.04 (3H, m, $H_{3'}$+$H_{5'}$+=C$\underline{H}$-), 7.20 (1H, s, H_6), 7.38 (1H, s, H_4), 7.61 (2H, d, *J*=8.85 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$), 7.70 (1H, d, *J*=8.45 Hz, H_7).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 32.62 (1C, C_3), 47.45 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 53.40 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 56.22 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 59.07 (1C, -CH_2-$\underline{C}H_2$-OH), 60.70 (1C, -$\underline{C}H_2$-CH_2-OH), 110.65 (1C, C_6), 114.90 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 115.63 (1C, C_4), 125.09 (1C, $C_{1'}$), 125.56 (1C, C_7), 131.54 (1C, C_{7a}), 131.83 (1C, $C_{4'}$), 132.59 (1C, =$\underline{C}$H-), 132.67 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 152.02 (1C, C_2), 152.97 (1C, C_{3a}), 165.01 (1C, C_5), 191.97 (1C, C_1).

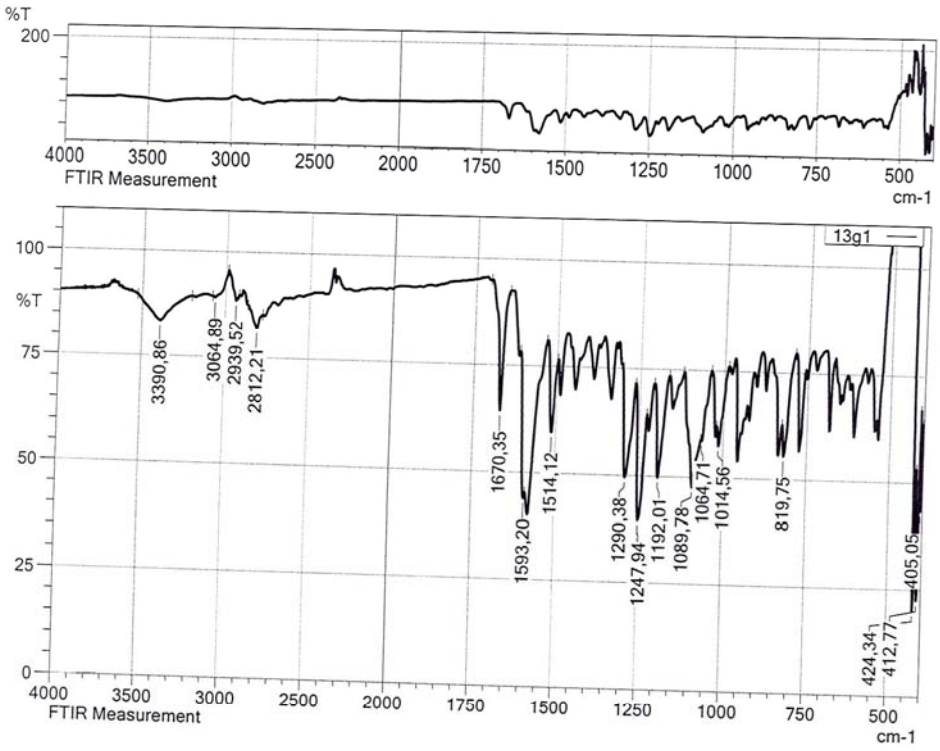
Elemental analiz: $C_{23}H_{26}N_2O_3$, Hesaplanan (%): C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40. Bulunan (%): C, 72.97; H, 6.91; N, 7.41.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{23}H_{26}N_2O_3$ için Hesaplanan: 379.2016. Bulunan: 379.2017.

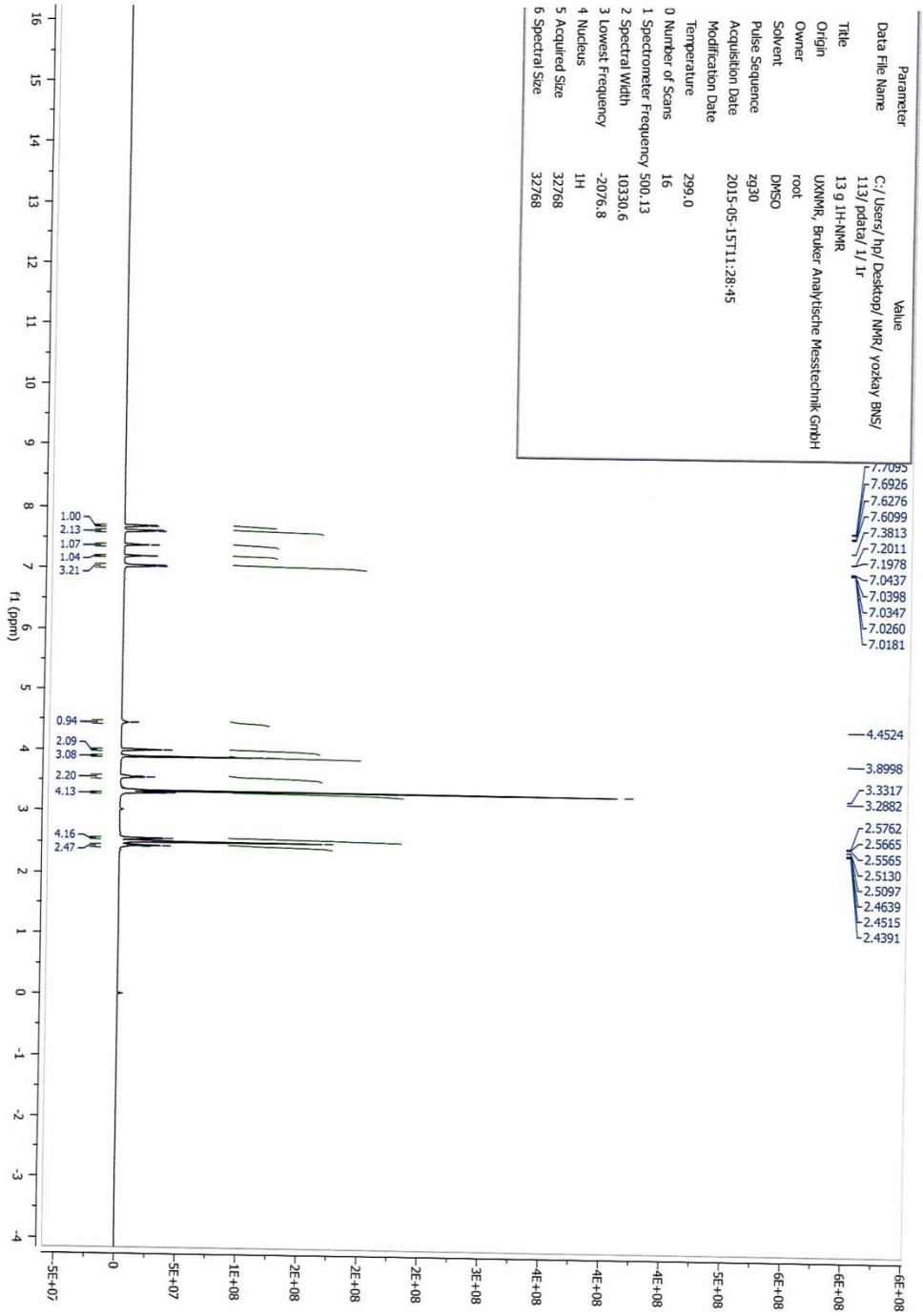
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

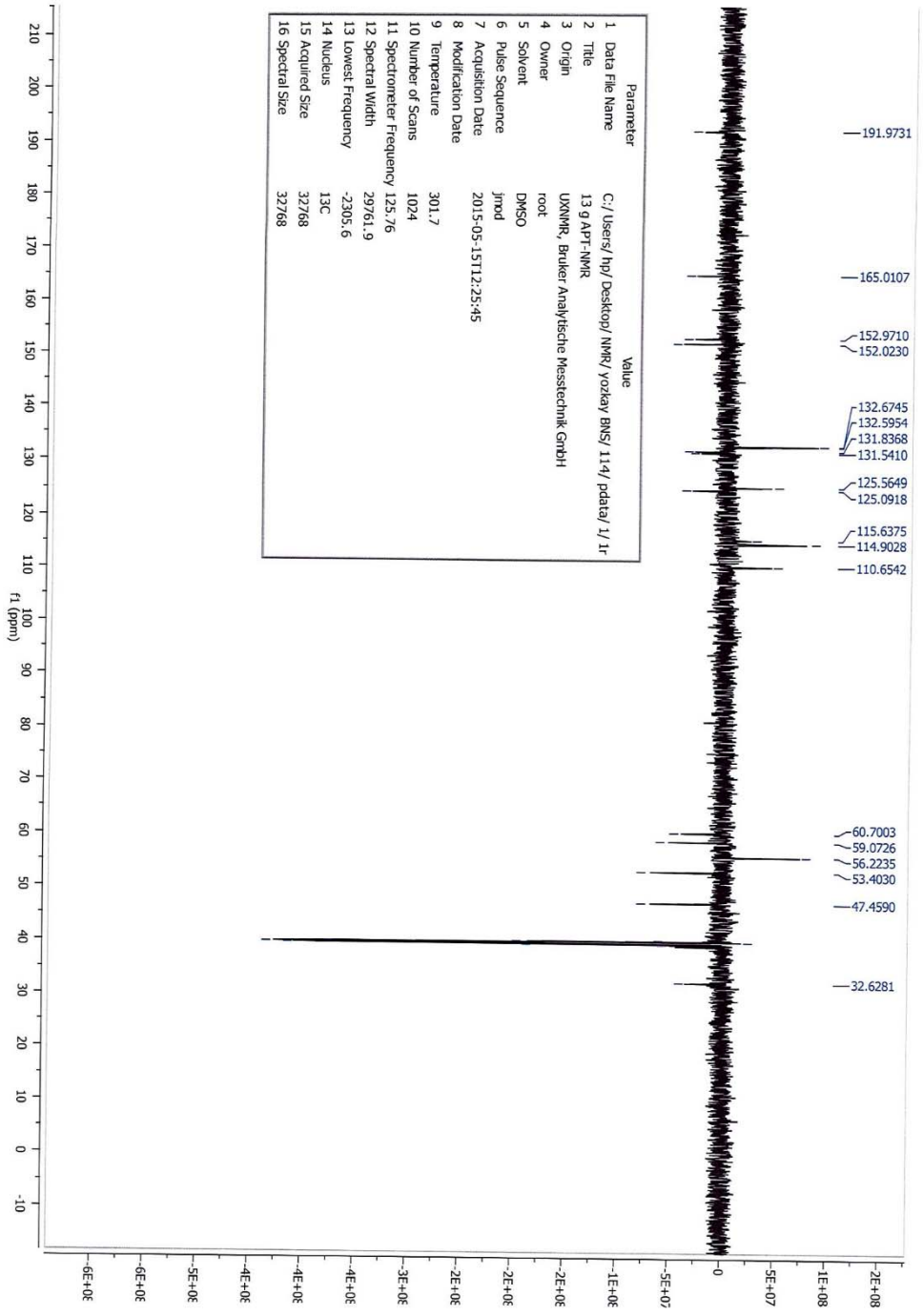
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 16:13:15
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13g1.ispd
Spectrum name	13g1
Sample name	Ni-13g
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



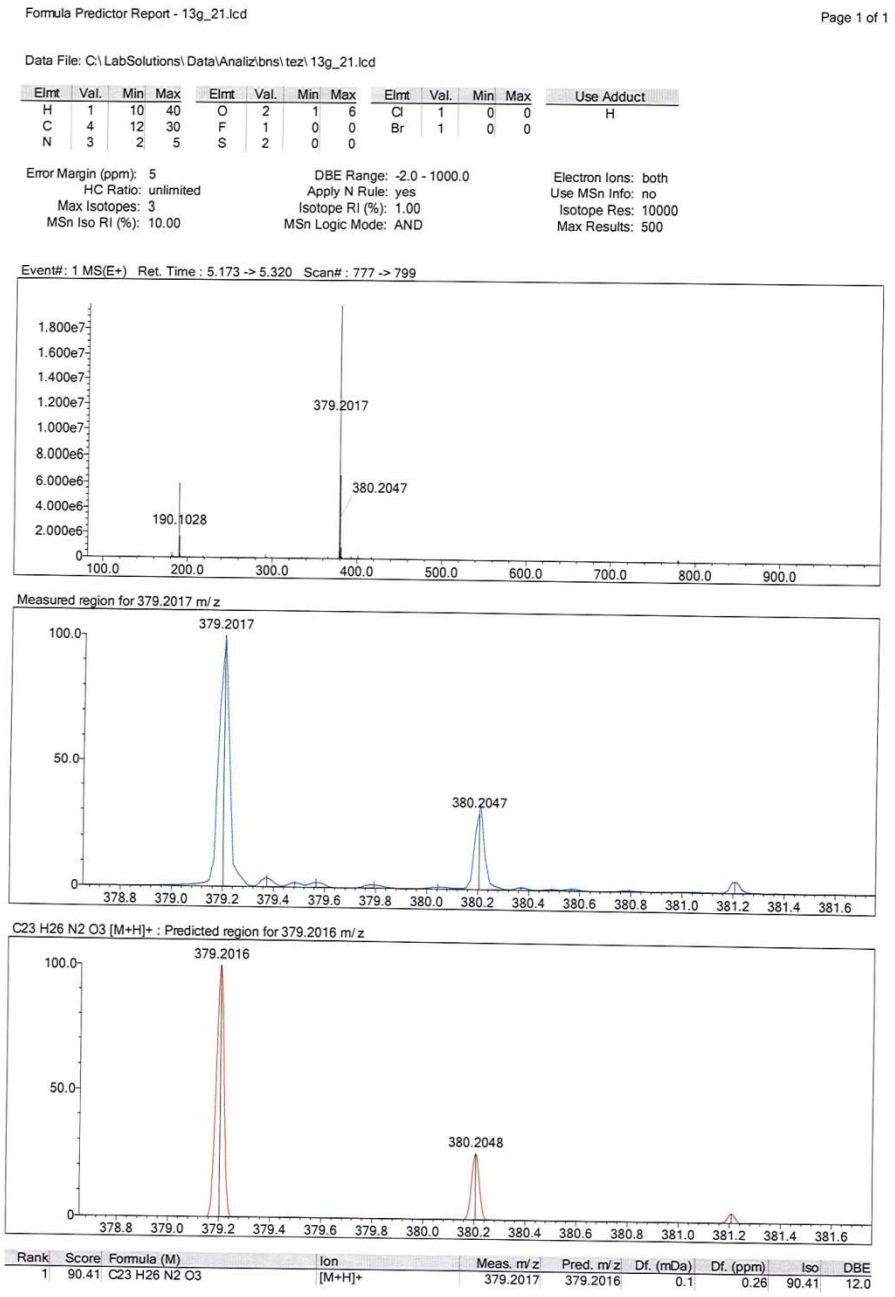
Şekil 145. Bileşik 21'e Ait IR Spektrumu



Şekil 146. Bileşik 21'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

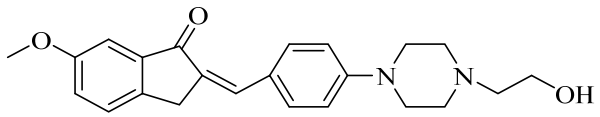


Şekil 147. Bileşik 21'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 148. Bileşik 21'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (22)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 164 ˚C. Verim: %94.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3381 (O-H gerilim bandı), 1681 (C=O gerilim bandı), 1593-1517 (C=C gerilim bandı), 1180 (C-N gerilim bandı), 1016 (C-O gerilim bandı), 813 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.45 (2H, t, *J*=6.20 Hz, -C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-<u></u>OH), 2.55-2.57 (4H, m, H$_{2''}$+H$_{6''}$), 3.29-3.33 (4H, m, H$_{3''}$+H$_{5''}$), 3.55 (2H, t, *J*=6.15 Hz, -CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-OH), 3.84 (3H, s, -OC<u>H</u>$_3$), 3.97 (2H, s, H$_3$), 4.46 (1H, s, -O<u>H</u>), 7.03 (2H, d, *j*=8.85 Hz, H$_{3'}$+H$_{5'}$), 7.23 (1H, d, *J*=2.35 Hz, H$_5$), 7.28 (1H, dd, *J*=2.40 Hz ve *J*=8.35 Hz, H$_7$), 7.49 (1H, s, =C<u>H</u>-), 7.58 (1H, d, *J*=8.35 Hz, H$_4$), 7.64 (2H, d, *J*=8.85 Hz, H$_{2'}$+H$_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 31.85 (1C, C$_3$), 47.37 (2C, C$_{3''}$+C$_{5''}$), 53.38 (2C, C$_{2''}$+C$_{6''}$), 55.96 (1C, C$_6$-O<u>C</u>H$_3$), 59.07 (1C, -CH$_2$-<u>C</u>H$_2$-OH), 60.68 (1C, -<u>C</u>H$_2$-CH$_2$-OH), 105.97 (1C, C$_7$), 114.83 (2C, C$_{3'}$+C$_{5'}$), 123.17 (1C, C$_5$), 124.87 (1C, C$_{1'}$), 127.85 (1C, C$_4$), 131.60 (1C, C$_{4'}$), 132.02 (2C, C$_{2'}$+C$_{6'}$), 132.59 (1C, =<u>C</u>H-), 139.56 (1C, C$_2$), 142.60 (1C, C$_{3a}$), 152.19 (1C, C$_{7a}$), 159.59 (1C, C$_6$), 193.34 (1C, C$_1$).

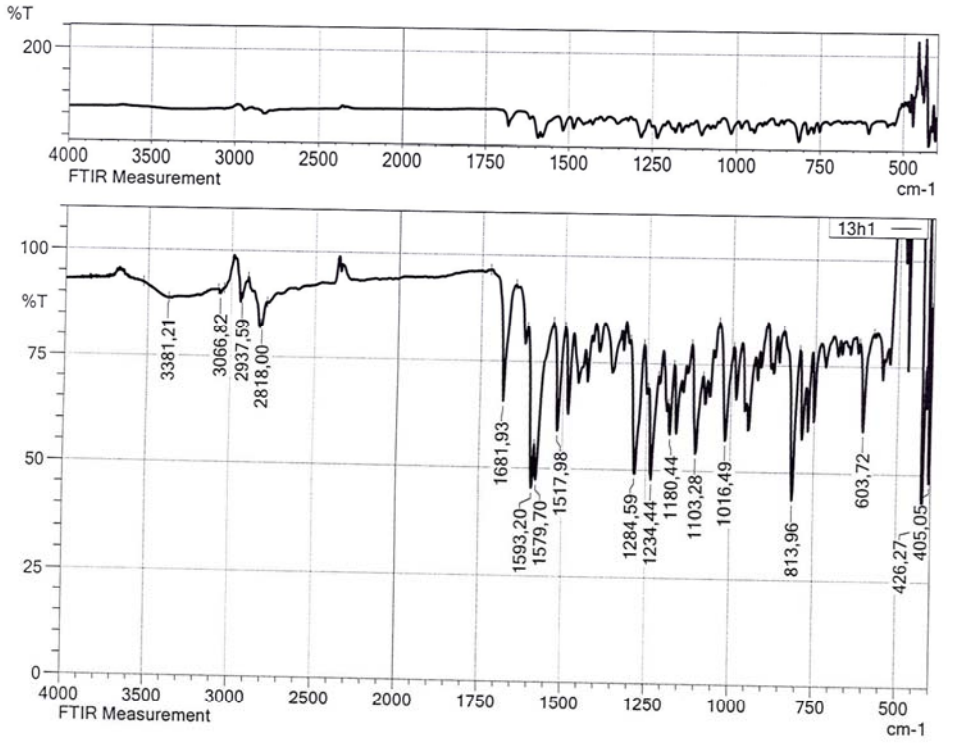
Elemental analiz: $C_{23}H_{26}N_2O_3$, Hesaplanan (%): C, 72.99; H, 6.92; N, 7.40. Bulunan (%): C, 73.00; H, 6.93; N, 7.39.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{23}H_{26}N_2O_3$ için Hesaplanan: 379.2016. Bulunan: 379.2017.

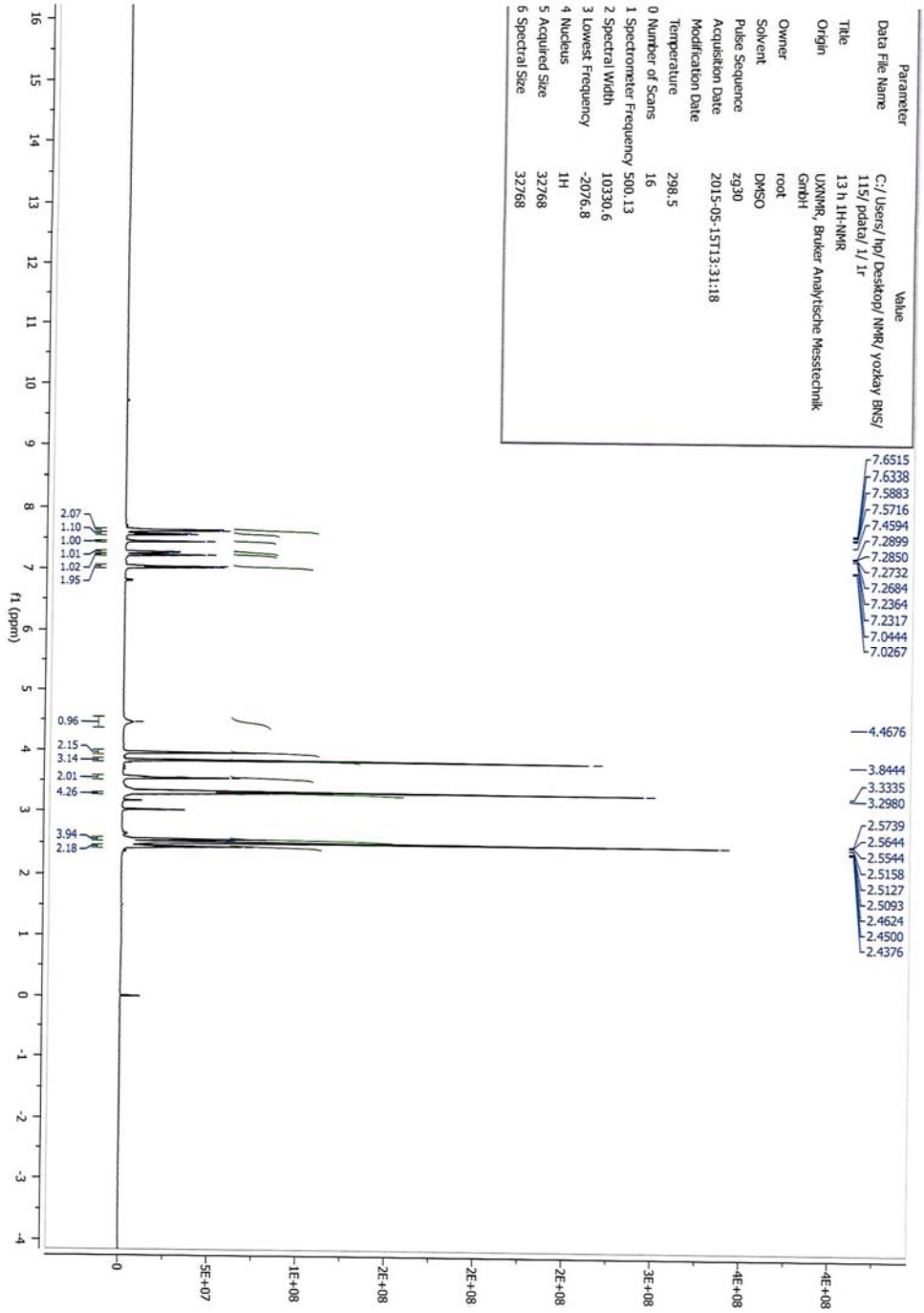
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

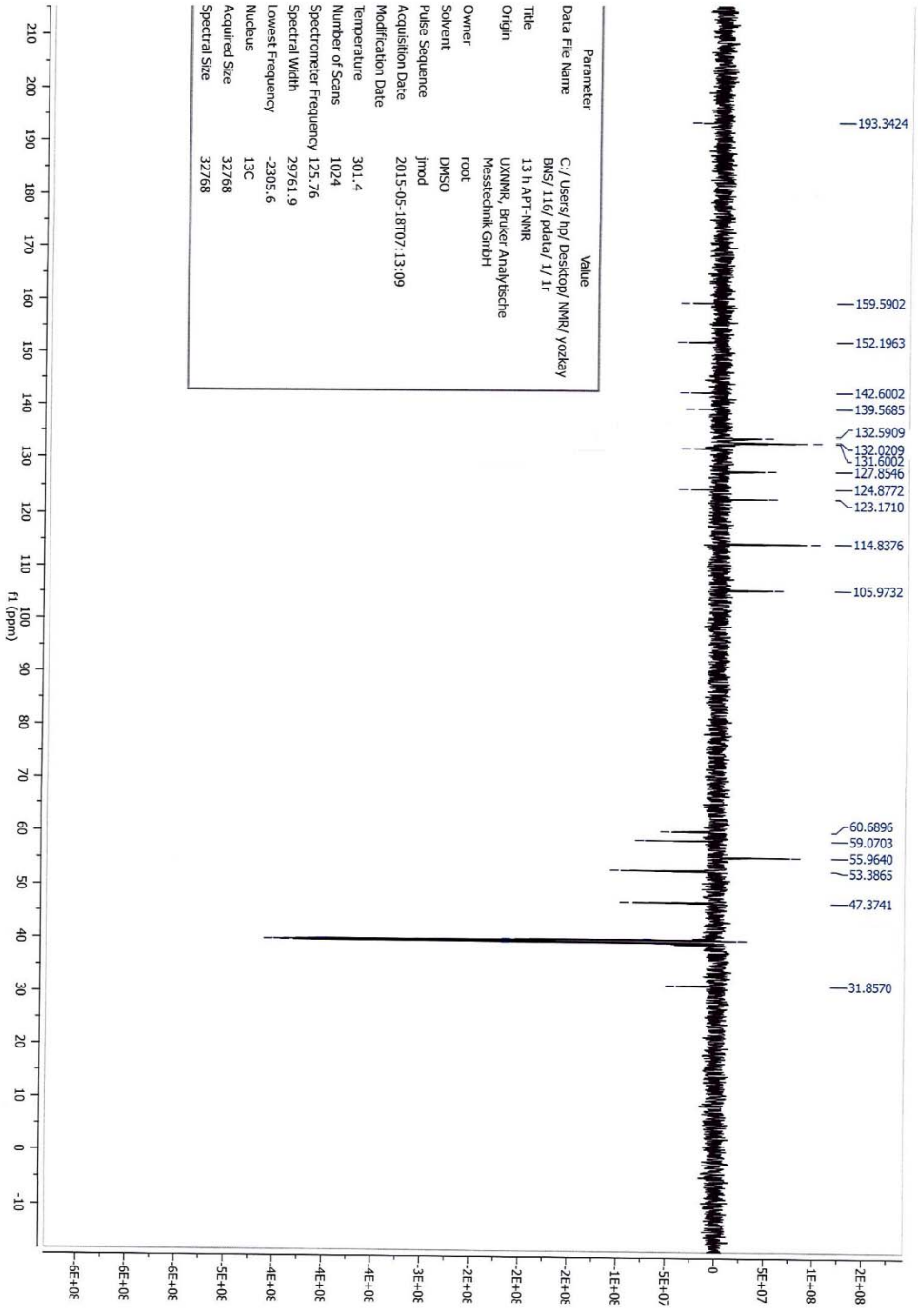
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 16:17:14
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13h1.ispd
Spectrum name	13h1
Sample name	Ni-13h
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



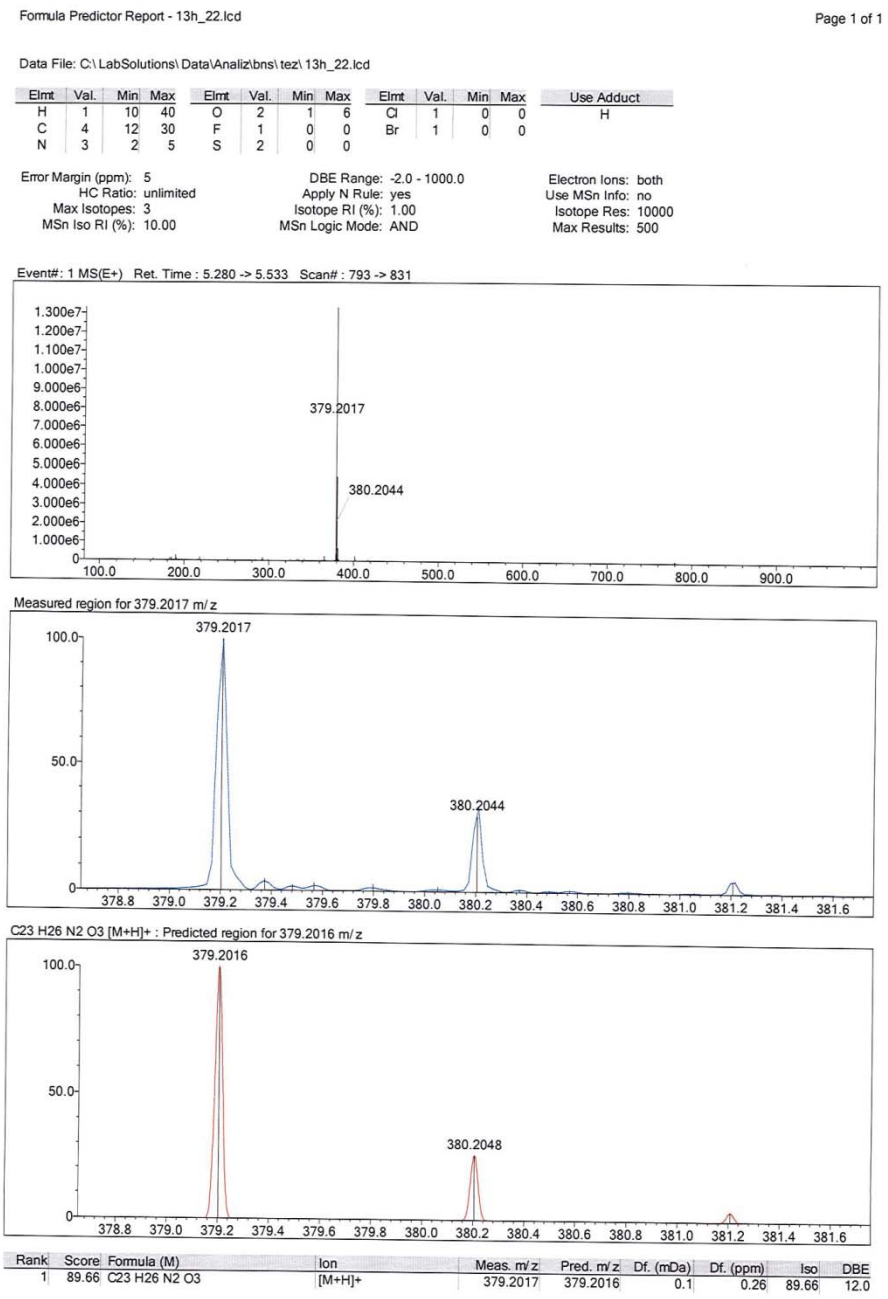
Şekil 149. Bileşik 22'ye Ait IR Spektrumu



Şekil 150. Bileşik 22'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

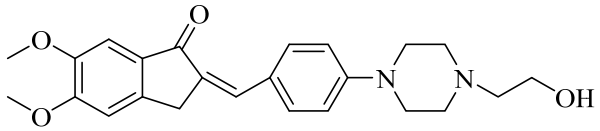


Şekil 151. Bileşik 22'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 152. Bileşik 22'ye Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (23)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 176 ˚C. Verim: %95.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 3392 (O-H gerilim bandı), 1674 (C=O gerilim bandı), 1598-1581 (C=C gerilim bandı), 1222 (C-N gerilim bandı), 1093 (C-O gerilim bandı), 817 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.45 (2H, t, *J*=6.20 Hz, -C$\underline{H_2}$-CH_2-OH), 2.55-2.57 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.28-3.30 (4H, m, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 3.55 (2H, t, *J*=6.10 Hz, -CH_2-C$\underline{H_2}$-OH), 3.84 (3H, s, C_5-OC$\underline{H_3}$), 3.91 (3H, s, C_6-OC$\underline{H_3}$), 3.94 (2H, s, H_3), 4.45 (1H, s, -O$\underline{H}$), 7.03 (2H, d, *j*=8.85 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.21 (1H, s, =C$\underline{H}$-), 7.22 (1H, s, H_4), 7.36 (1H, s, H_7), 7.61 (2H, d, *J*=8.60 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 32.22 (1C, C_3), 47.47 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 53.41 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 56.13 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.43 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 59.07 (1C, -CH_2-$\underline{C}H_2$-OH), 60.70 (1C, -$\underline{C}H_2$-CH_2-OH), 105.00 (1C, C_7), 108.61 (1C, C_4), 114.92 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 125.16 (1C, $C_{1'}$), 130.94 (1C, $C_{4'}$), 131.91 (1C, C_2), 132.28 (1C, =$\underline{C}$H-), 132.58 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 144.98 (1C, C_{3a}), 148.61 (1C, C_{7a}), 151.96 (1C, C_6), 155.33 (1C, C_5), 199.30 (1C, C_1).

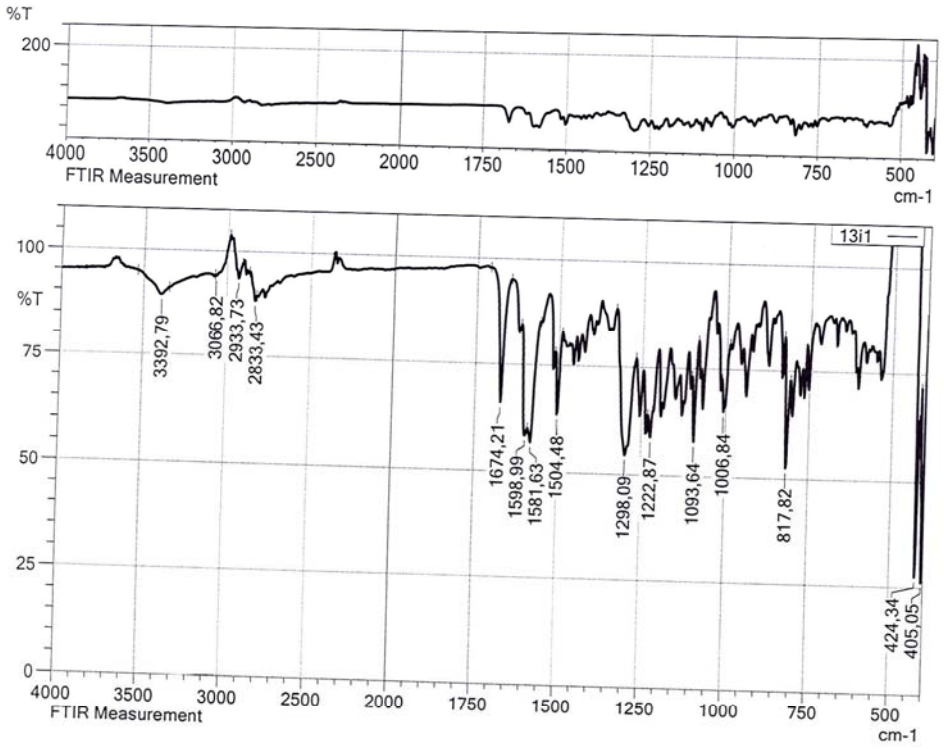
Elemental analiz: $C_{24}H_{28}N_2O_4$, Hesaplanan (%): C, 70.57; H, 6.91; N, 6.86. Bulunan (%): C, 70.56; H, 6.90; N, 6.85.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{24}H_{28}N_2O_4$ için Hesaplanan: 409.2122. Bulunan: 409.2126.

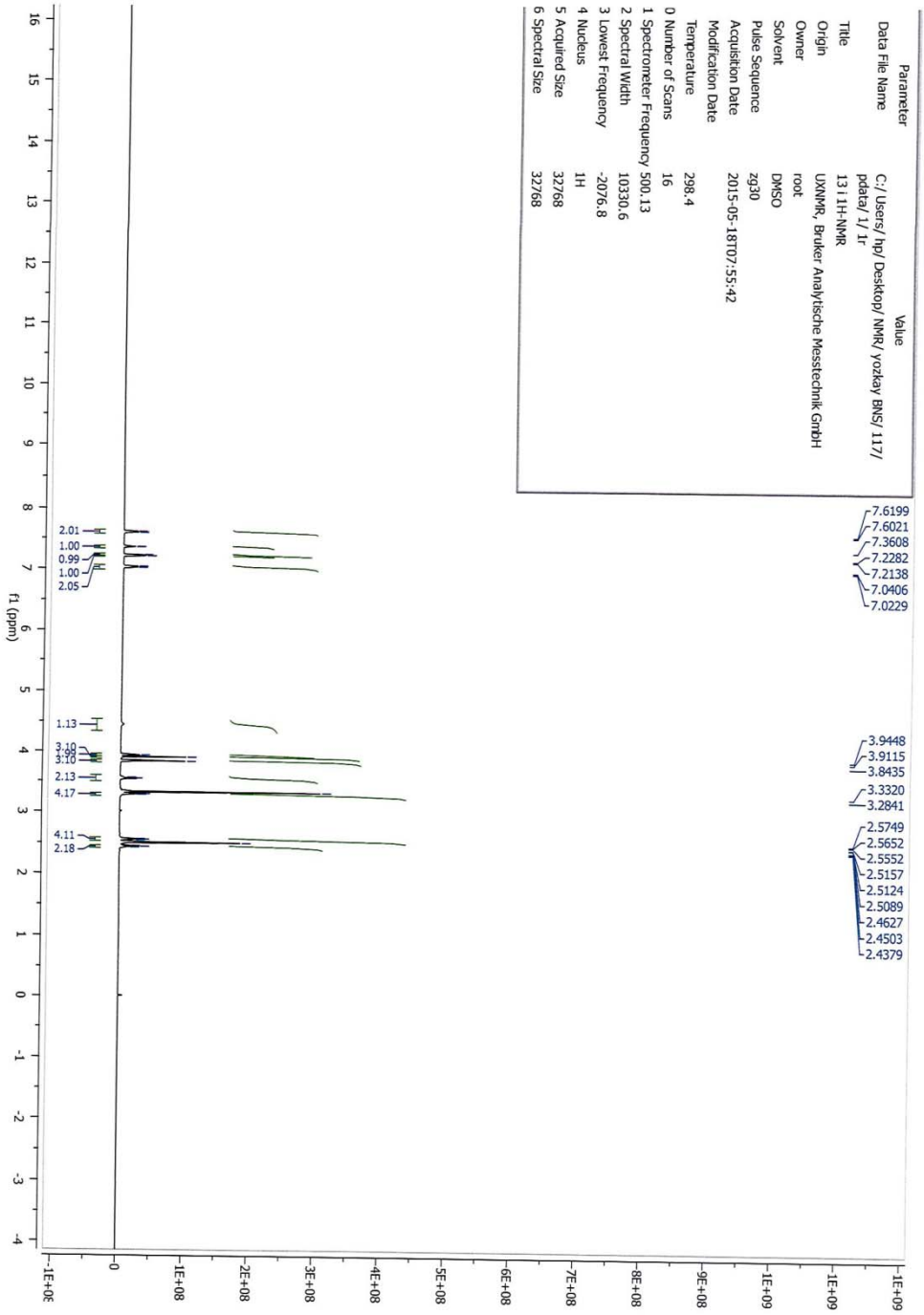
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

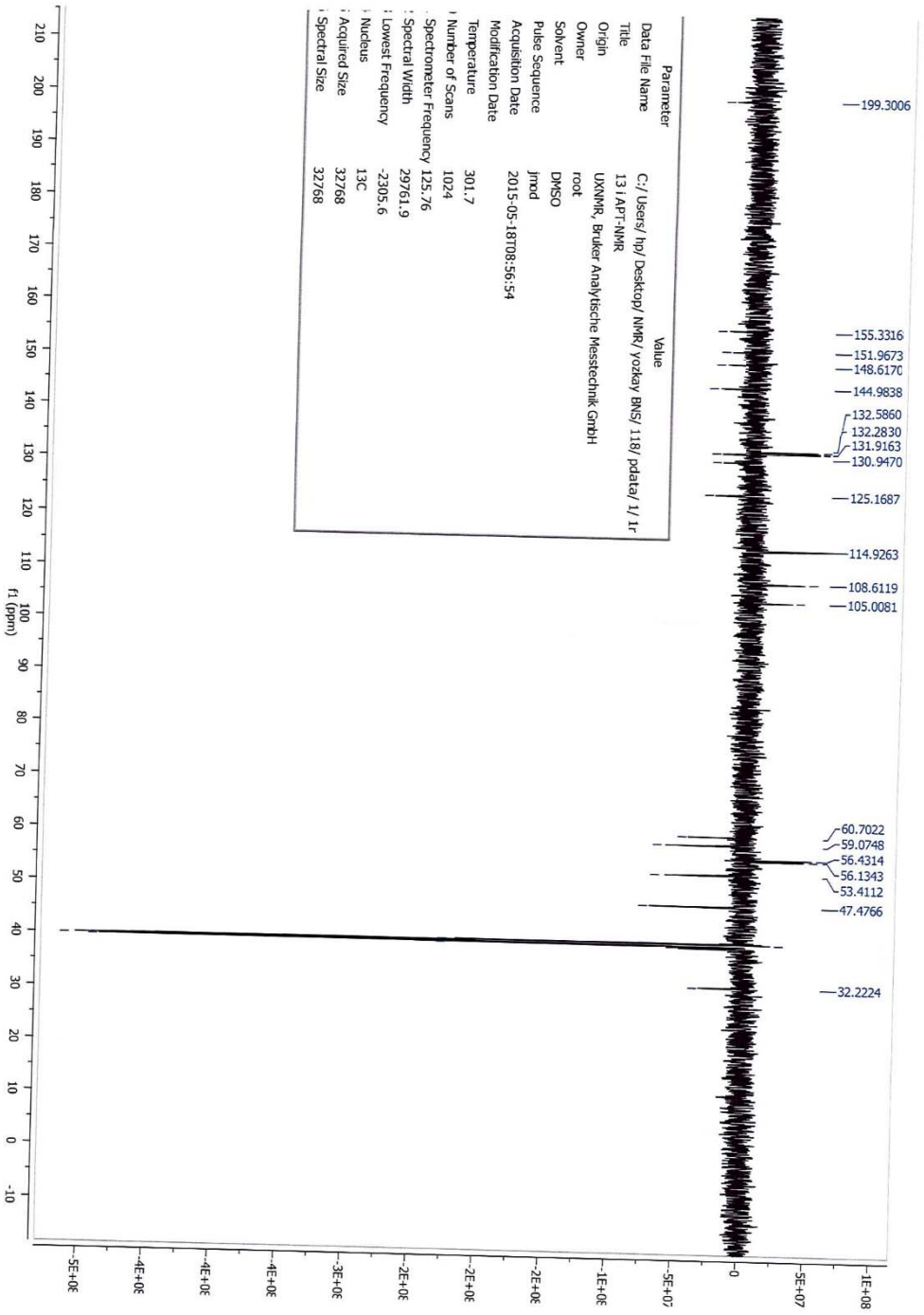
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 16:22:33
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13i1.ispd
Spectrum name	13i1
Sample name	Ni-13i
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



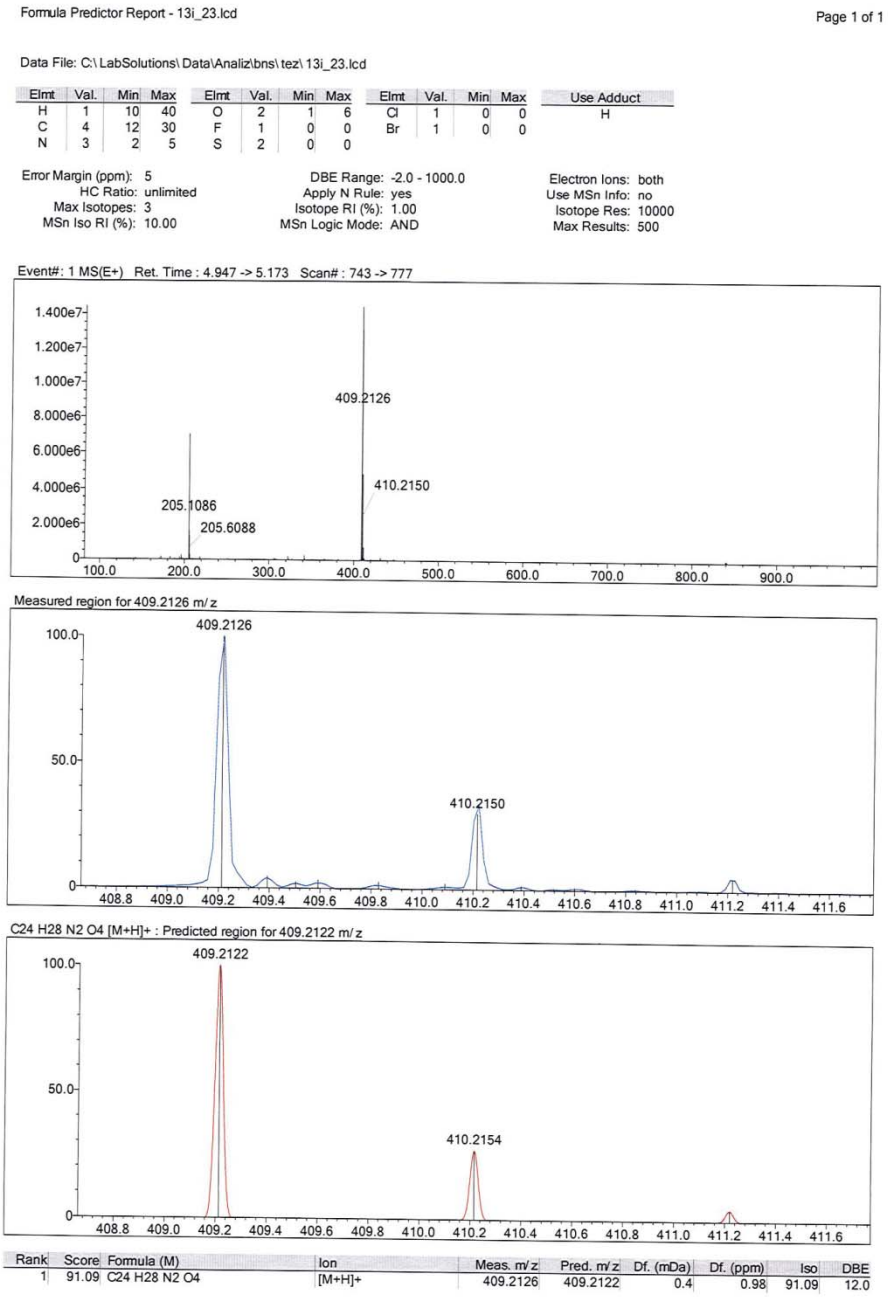
Şekil 153. Bileşik 23'e Ait IR Spektrumu



Şekil 154. Bileşik 23'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

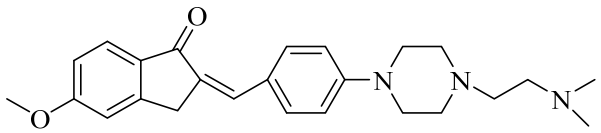


Şekil 155. Bileşik 23'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 156. Bileşik 23'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (24)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 109.8 ˚C. Verim: %90.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1681 (C=O gerilim bandı), 1589-1516 (C=C gerilim bandı), 1193 (C-N gerilim bandı), 1087 (C-O gerilim bandı), 815 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.15 (6H, s, 2x-C$\underline{H}_3$), 2.36-2.38 (2H, m, -N-C$\underline{H}_2$-CH_2-), 2.39-2.42 (2H, m, -N-CH_2-C$\underline{H}_2$-), 2.51-2.55 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.27-3.29 (4H, m, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 3.89 (3H, s, -OC$\underline{H}_3$), 4.00 (2H, s, H_3), 7.01-7.04 (3H, m, $H_{3'}$+$H_{5'}$+=C$\underline{H}$-), 7.19 (1H, s, H_6), 7.38 (1H, s, H_4), 7.61 (2H, d, *J*=8.75 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$), 7.68 (1H, m, H_7).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 32.62 (1C, C_3), 45.92 (2C, 2x-$\underline{C}H_3$), 47.76 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 53.21 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 56.21 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.29 (1C, -N-$\underline{C}H_2$-CH_2-), 57.17 (1C, -N-CH_2-$\underline{C}H_2$-), 110.65 (1C, C_6), 114.90 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 115.63 (1C, C_4), 125.11 (1C, $C_{1'}$), 125.56 (1C, C_7), 131.54 (1C, C_{7a}), 131.84 (1C, $C_{4'}$), 132.59 (1C, =$\underline{C}$H-), 132.66 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 152.00 (1C, C_2), 152.96 (1C, C_{3a}), 165.01 (1C, C_5), 191.96 (1C, C_1).

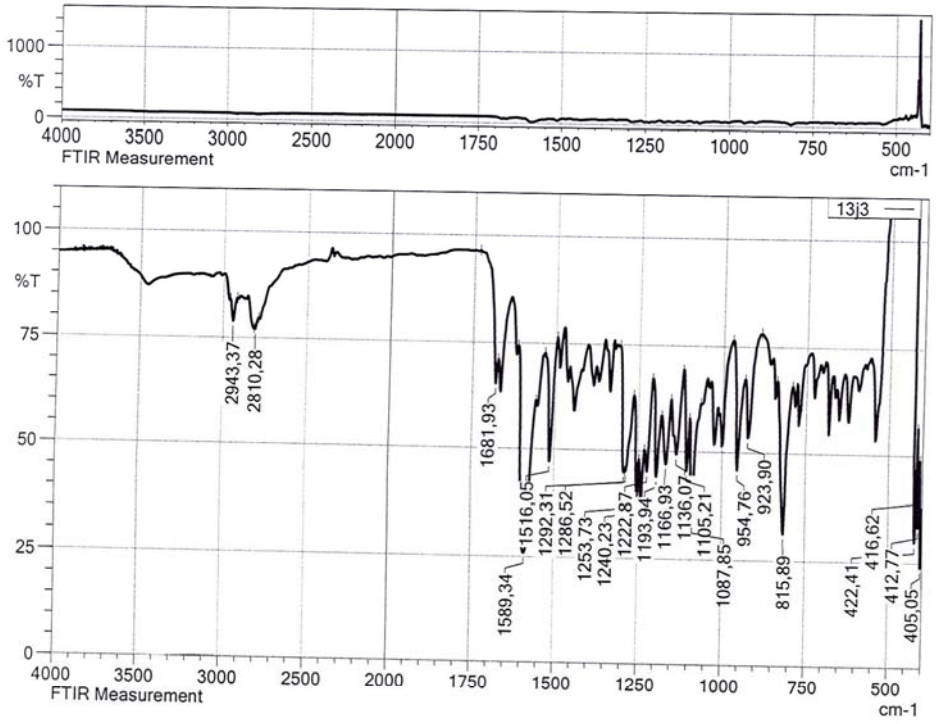
Elemental analiz: $C_{25}H_{31}N_3O_2$, Hesaplanan (%): C, 74.04; H, 7.71; N, 10.36. Bulunan (%): C, 74.03; H, 7.70; N, 10.35.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{25}H_{31}N_3O_2$ için Hesaplanan: 406.2489. Bulunan: 406.2493.

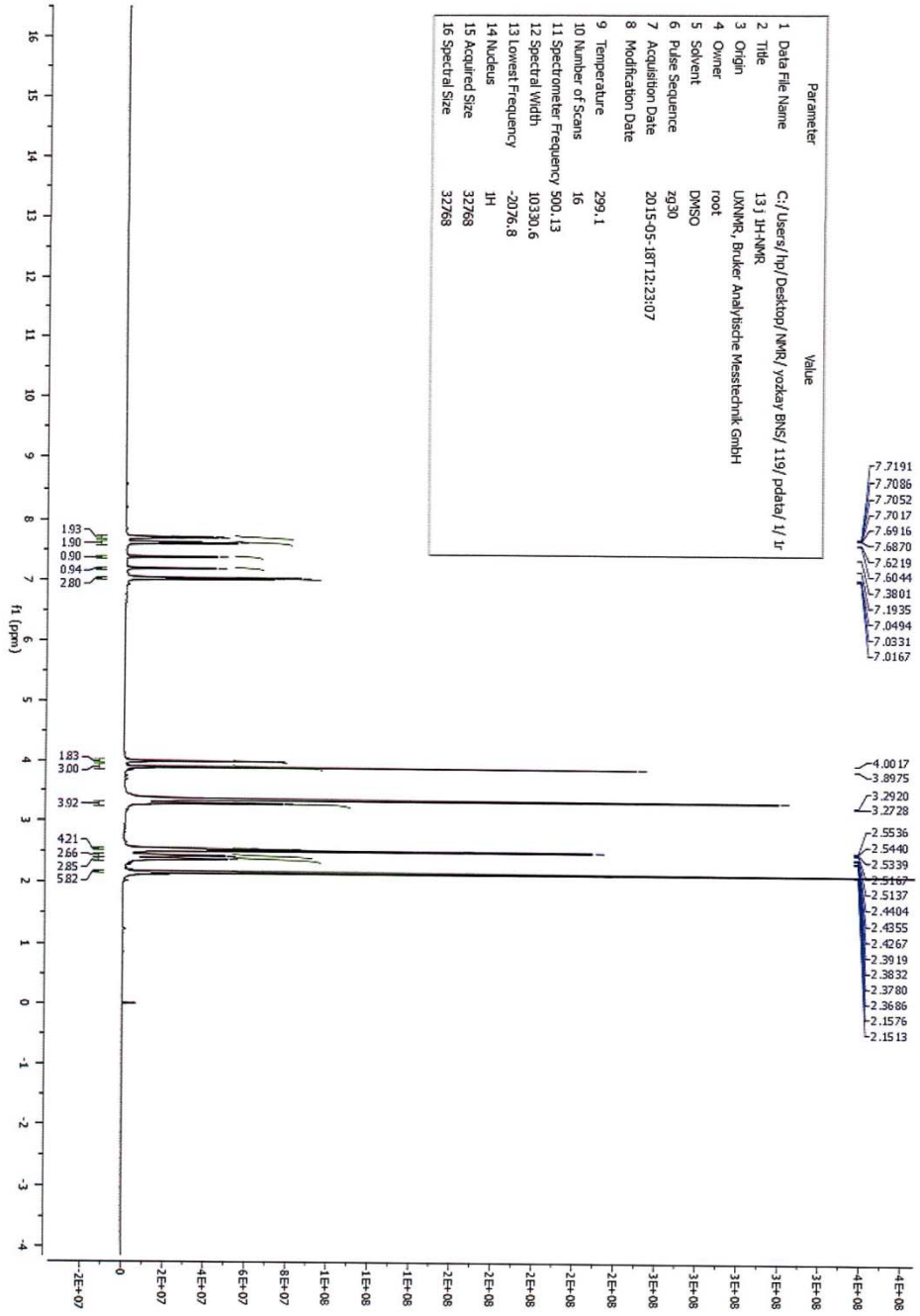
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

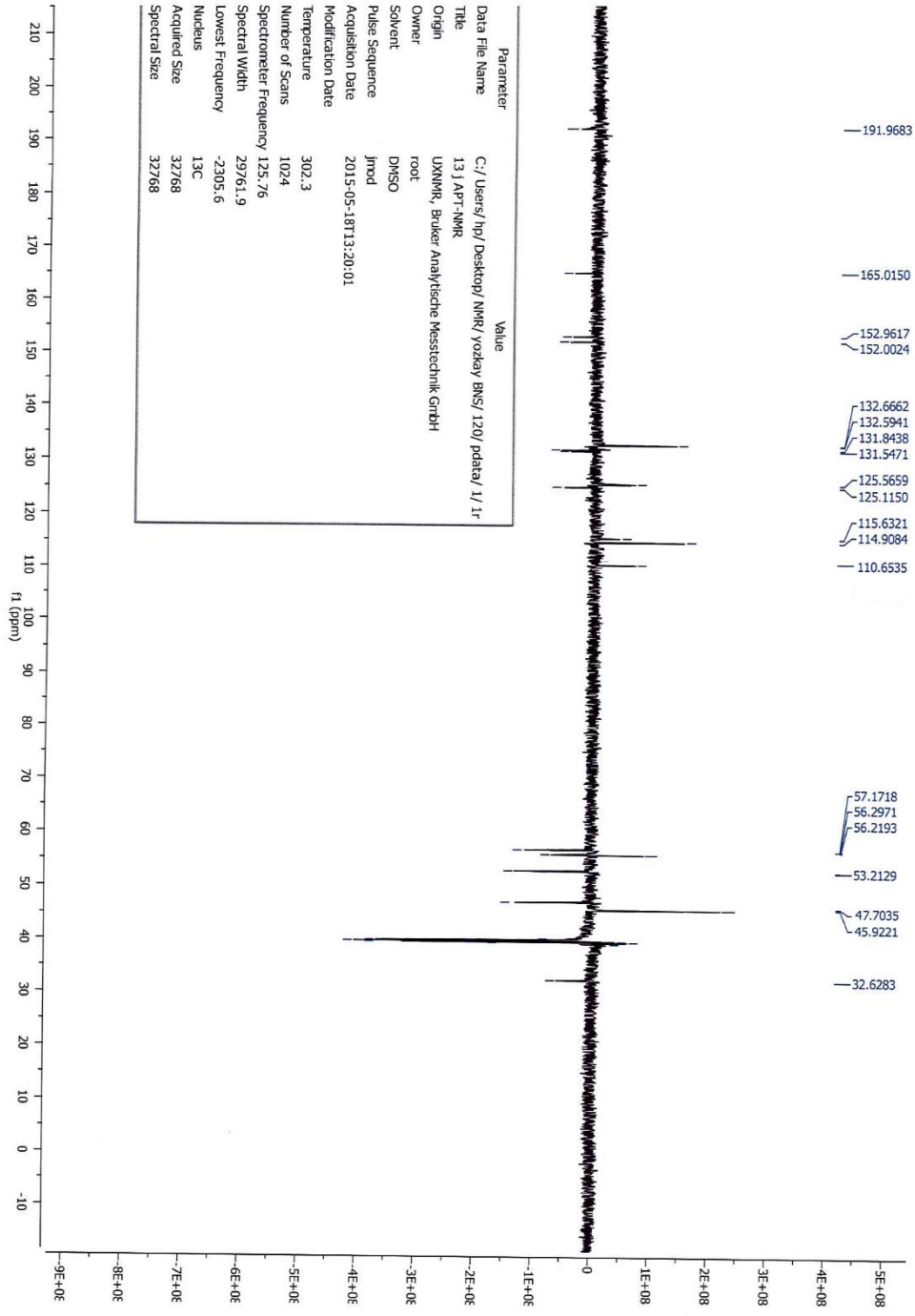
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 16:37:25
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13j3.ispd
Spectrum name	13j3
Sample name	Ni-13j
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



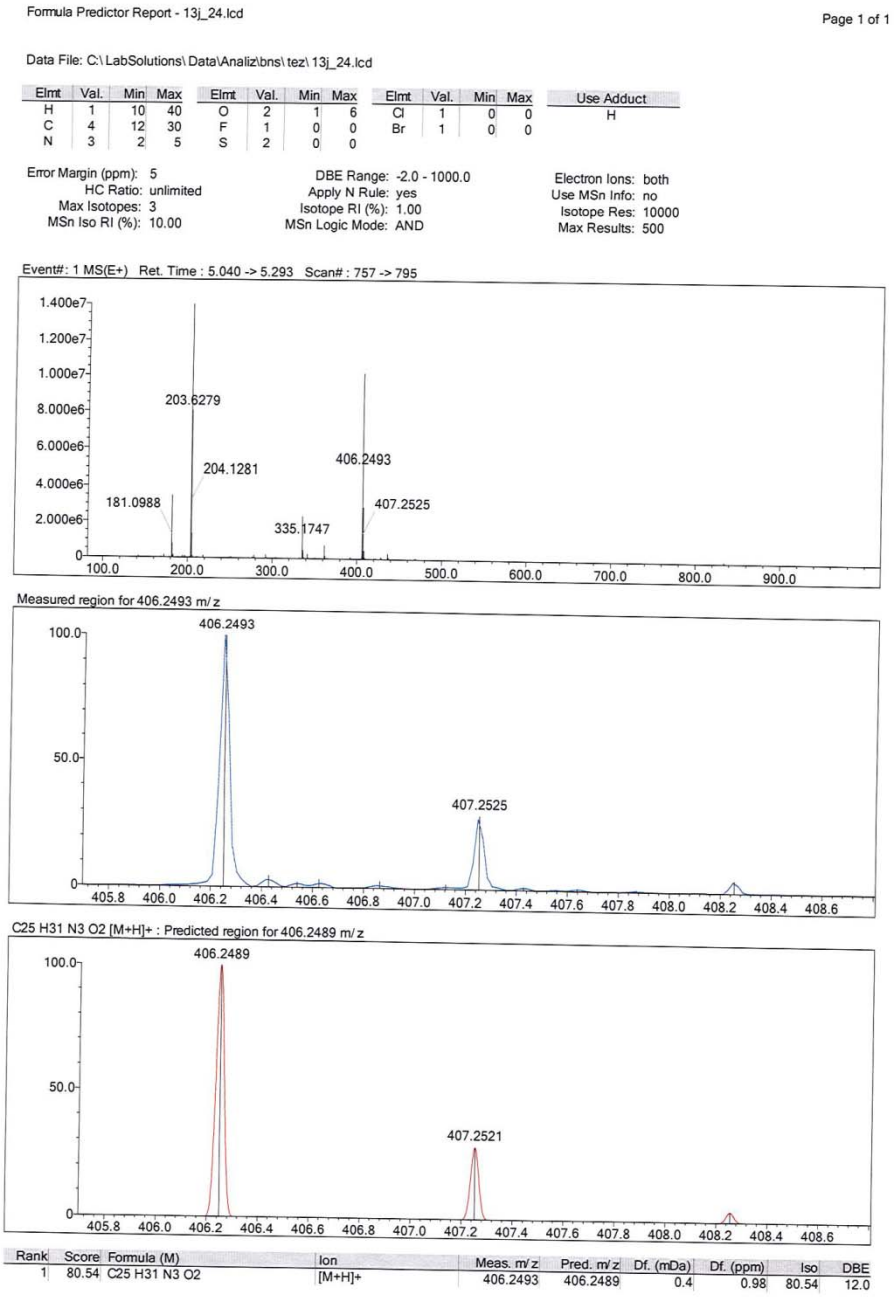
Şekil 157. Bileşik 24'e Ait IR Spektrumu



Şekil 158. Bileşik 24'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

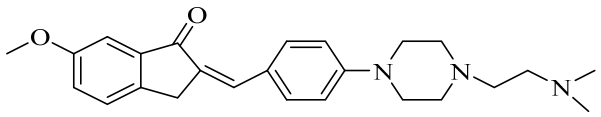


Şekil 159. Bileşik 24'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 160. Bileşik 24'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (25)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 130.3 °C. Verim: %93.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1681 (C=O gerilim bandı), 1593-1485 (C=C gerilim bandı), 1232 (C-N gerilim bandı), 813 (1,4-Disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon namdı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.15 (6H, s, 2x-C<u>H</u>$_3$), 2.38-2.39 (2H, m, -N-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-), 2.42-2.44 (2H, m, -N-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-), 2.50-2.55 (4H, m, $H_{2"}$+$H_{6"}$), 3.28-3.30 (4H, m, $H_{3"}$+$H_{5"}$), 3.84 (3H, s, -OC<u>H</u>$_3$), 3.97 (2H, s, H_3), 7.03 (2H, d, *j*=8.90 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.23 (1H, d, *J*=2.55 Hz, H_5), 7.27 (1H, dd, *J*=2.60 Hz ve *J*=8.30 Hz, H_7), 7.45 (1H, s, =C<u>H</u>-), 7.58 (1H, d, *J*=8.40 Hz, H_4), 7.64 (2H, d, *J*=8.90 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 31.85 (1C, C_3), 46.03 (2C, 2x-<u>C</u>H$_3$), 47.38 (2C, $C_{3"}$+$C_{5"}$), 53.30 (2C, $C_{2"}$+$C_{6"}$), 55.96 (1C, C_6-O<u>C</u>H$_3$), 56.28 (1C, -N-<u>C</u>H$_2$-CH$_2$-), 57.17 (1C, -N-CH$_2$-<u>C</u>H$_2$-), 105.98 (1C, C_7), 114.84 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 123.17 (1C, C_5), 124.89 (1C, $C_{1'}$), 127.85 (1C, C_4), 132.03 (1C, $C_{4'}$), 132.95 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 133.28 (1C, =<u>C</u>H-), 139.56 (1C, C_2), 142.60 (1C, C_{3a}), 152.17 (1C, C_{7a}), 159.59 (1C, C_6), 192.50 (1C, C_1).

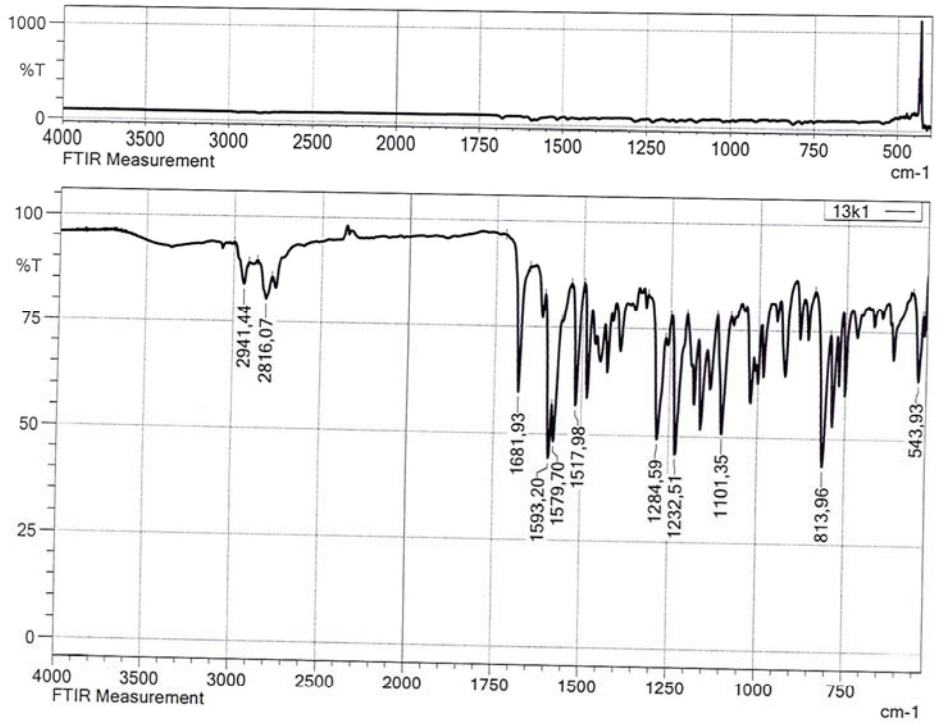
Elemental analiz: $C_{25}H_{31}N_3O_2$, Hesaplanan (%): C, 74.04; H, 7.71; N, 10.36. Bulunan (%): C, 74.05; H, 7.72; N, 10.37.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{25}H_{31}N_3O_2$ için Hesaplanan: 406.2489. Bulunan: 406.2493.

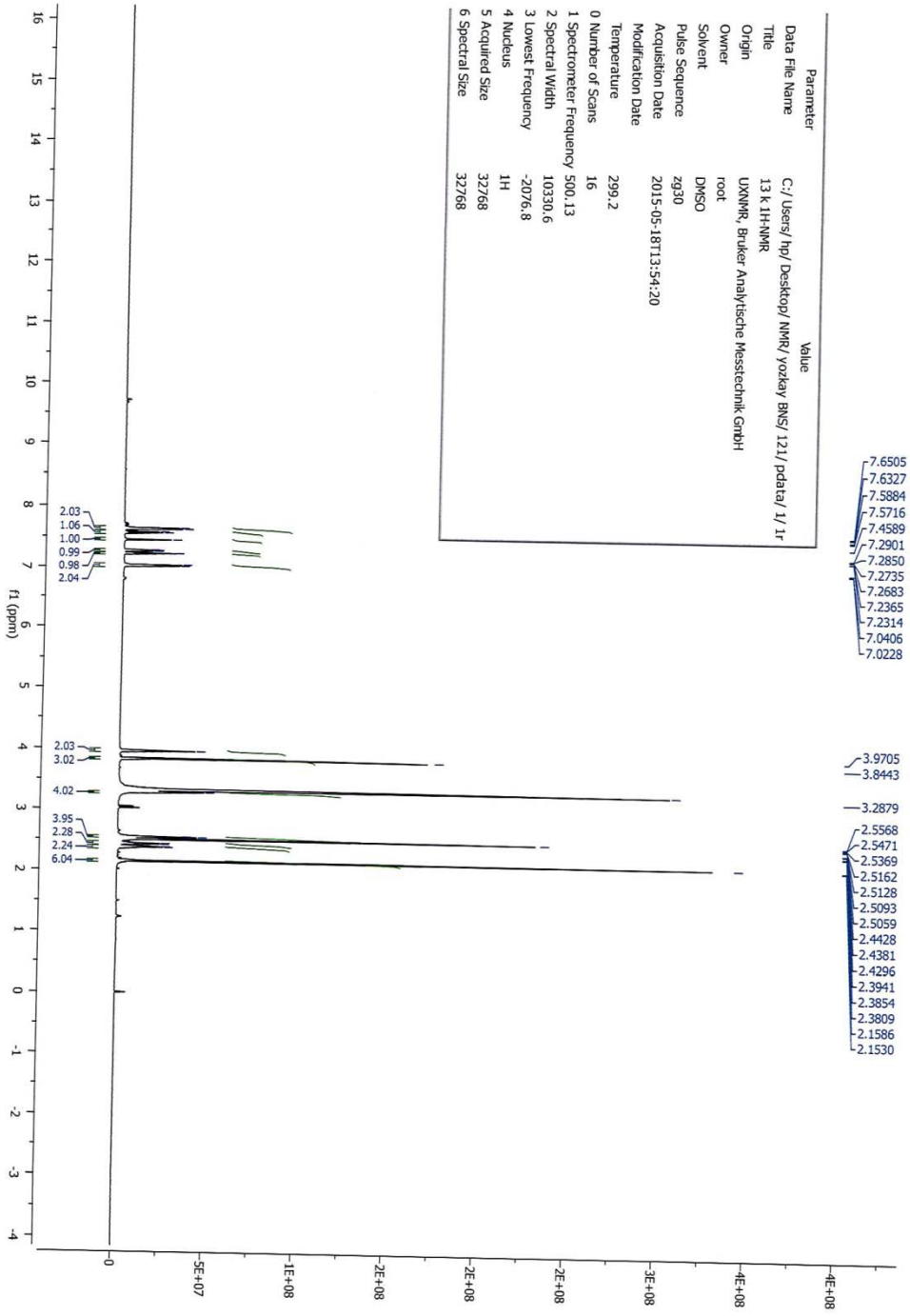
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

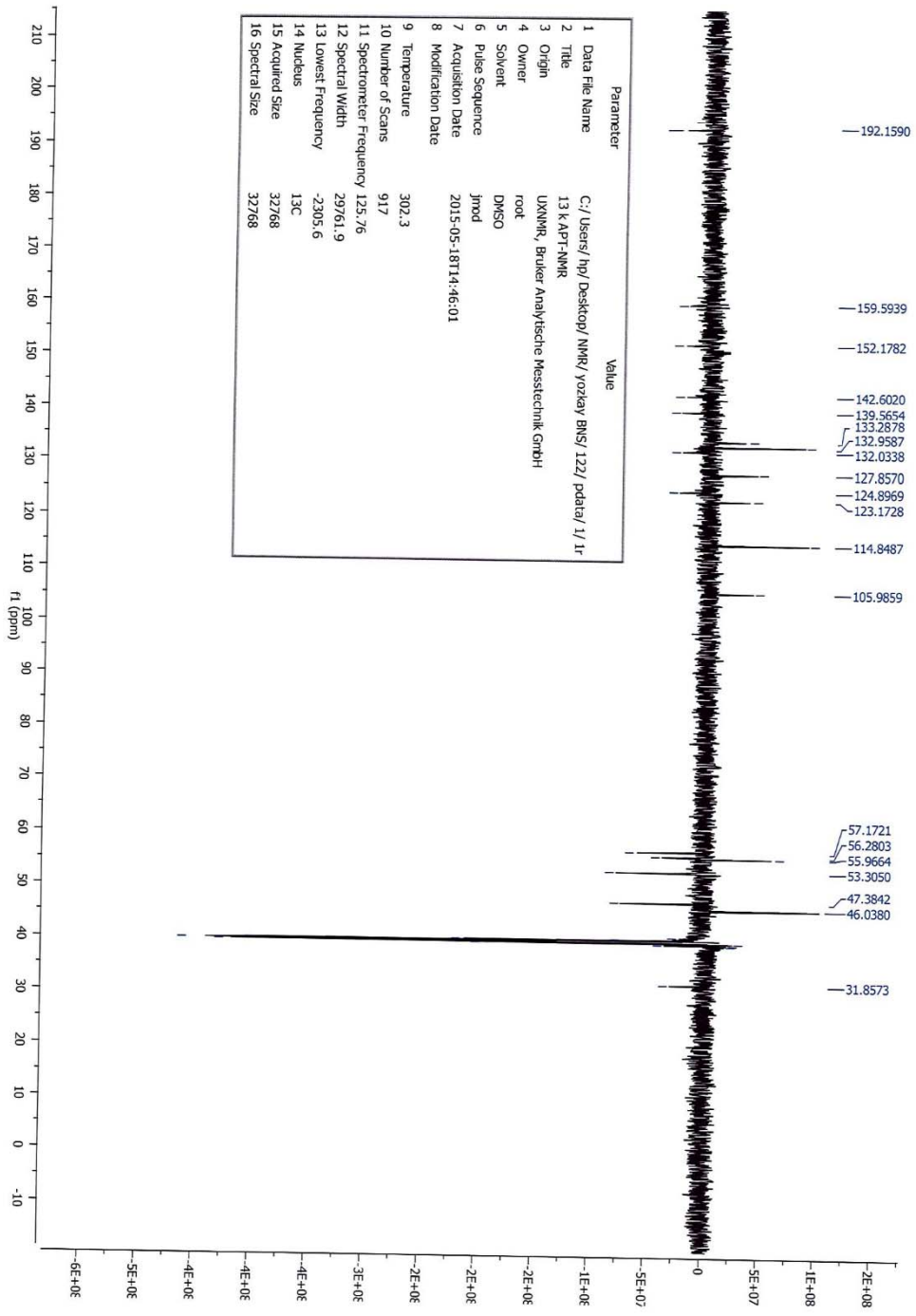
	Item	Value
	Acquired Date&Time	24.10.2015 16:40:16
	Acquired by	System Administrator
	Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13k1.ispd
	Spectrum name	13k1
	Sample name	Ni-13k
	Sample ID	
	Option	
	Comment	FTIR Measurement
	No. of Scans	20
	Resolution	4 [cm-1]
	Apodization	Happ-Genzel



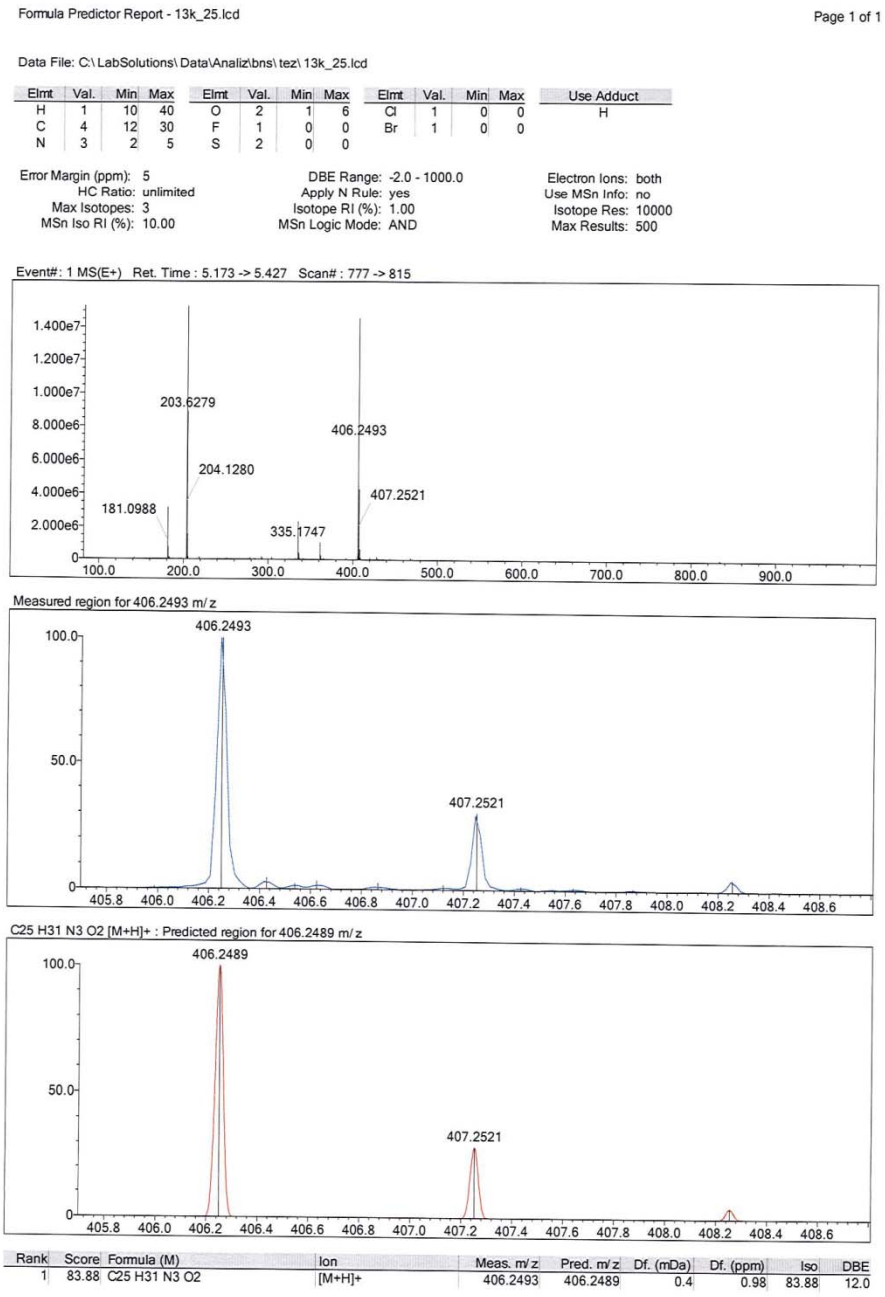
Şekil 161. Bileşik 25'e Ait IR Spektrumu



Şekil 162. Bileşik 25'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

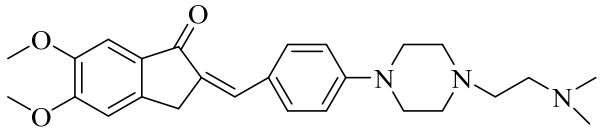


Şekil 163. Bileşik 25'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 164. Bileşik 25'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (26)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 135.7 °C. Verim: %89.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1676 (C=O gerilim bandı), 1579-1498 (C=C gerilim bandı), 1298 (C-O gerilim bandı), 1091 (C-O gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 2.15 (6H, s, 2x-C<u>H</u>$_3$), 2.36-2.39 (2H, m, -N-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$-), 2.42-2.43 (2H, m, -N-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-), 2.51-2.55 (4H, m, $H_{2"}$+$H_{6"}$), 3.26-3.28 (4H, m, $H_{3"}$+$H_{5"}$), 3.84 (3H, s, C_5-OC<u>H</u>$_3$), 3.90 (3H, s, C_6-OC<u>H</u>$_3$), 3.93 (2H, s, H_3), 7.01-7.03 (2H, m, =C<u>H</u>-+H_4), 7.22 (2H, d, *J*=6.10 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.36 (1H, s, H_7), 7.60 (2H, d, *J*=8.90 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 32.21 (1C, C_3), 46.03 (2C, 2x-<u>C</u>H$_3$), 47.38 (2C, $C_{3"}$+$C_{5"}$), 53.32 (2C, $C_{2"}$+$C_{6"}$), 56.12 (1C, C_5-O<u>C</u>H$_3$), 56.29 (1C, C_6-O<u>C</u>H$_3$), 56.42 (1C, -N-<u>C</u>H$_2$-CH$_2$-), 57.17 (1C, -N-CH$_2$-<u>C</u>H$_2$-),), 105.00 (1C, C_7), 108.59 (1C, C_4), 114.92 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 125.18 (1C, $C_{1'}$), 130.94 (1C, $C_{4'}$), 132.13 (1C, C_2), 132.20 (1C, =<u>C</u>H-), 132.57 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 144.97 (1C, C_{3a}), 149.71 (1C, C_{7a}), 152.21 (1C, C_6), 155.34 (1C, C_5), 192.25 (1C, C_1).

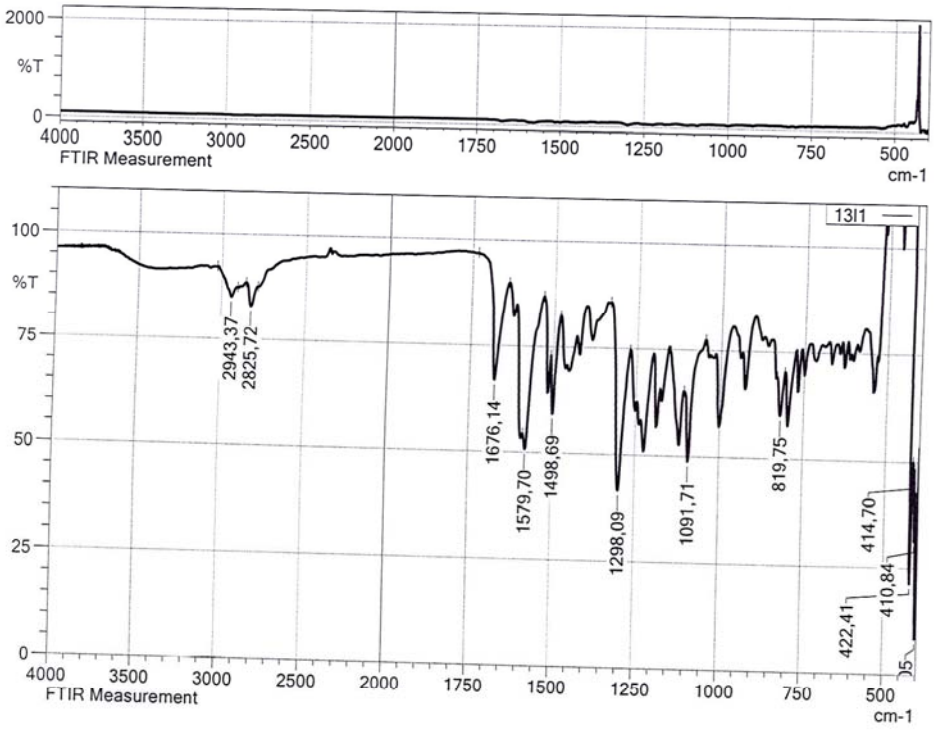
Elemental analiz: $C_{26}H_{33}N_3O_3$, Hesaplanan (%): C, 71.70; H, 7.64; N, 9.65. Bulunan (%): C, 71.69; H, 7.65; N, 9.64.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{26}H_{33}N_3O_3$ için Hesaplanan: 436.2595. Bulunan: 436.2595.

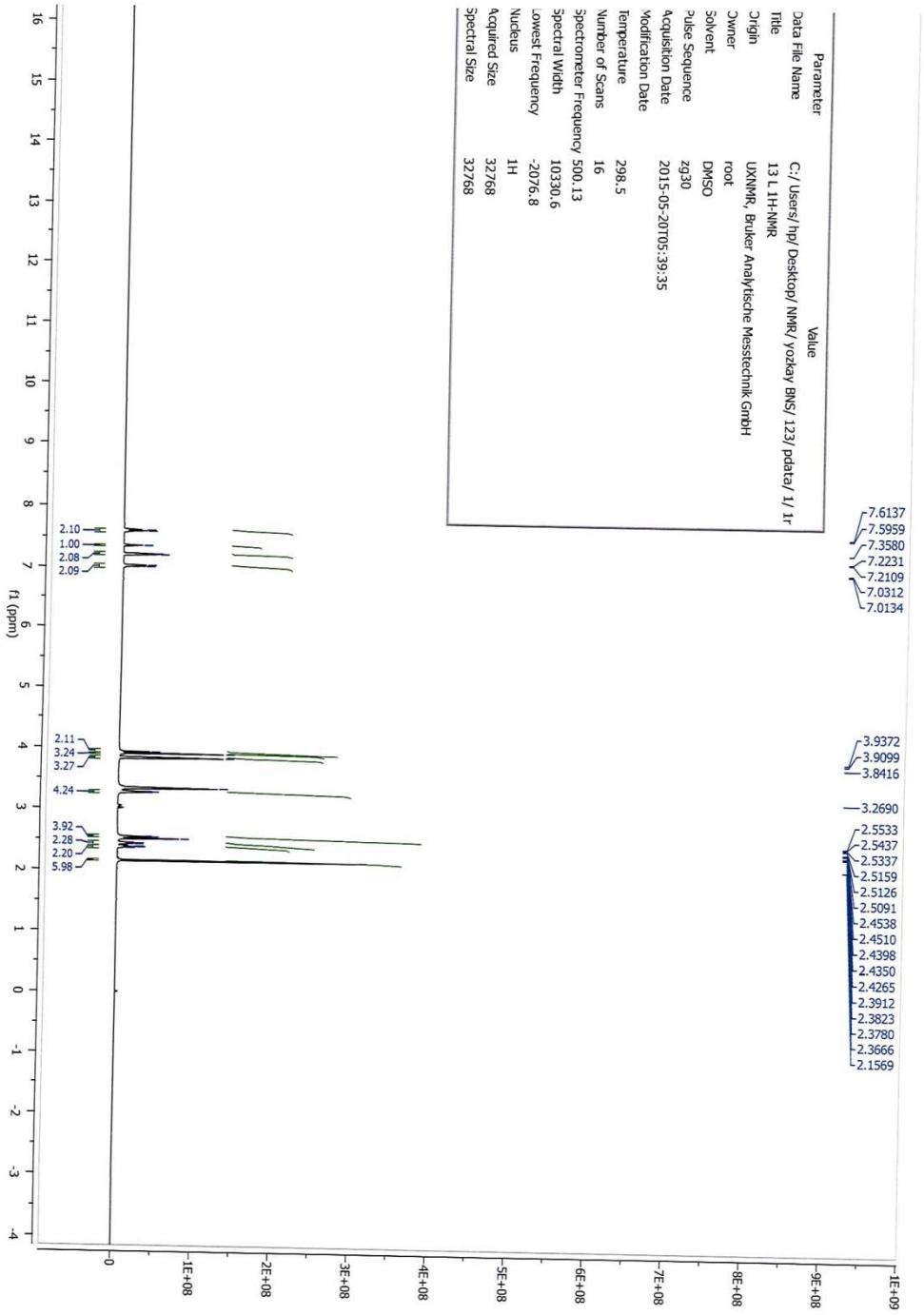
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

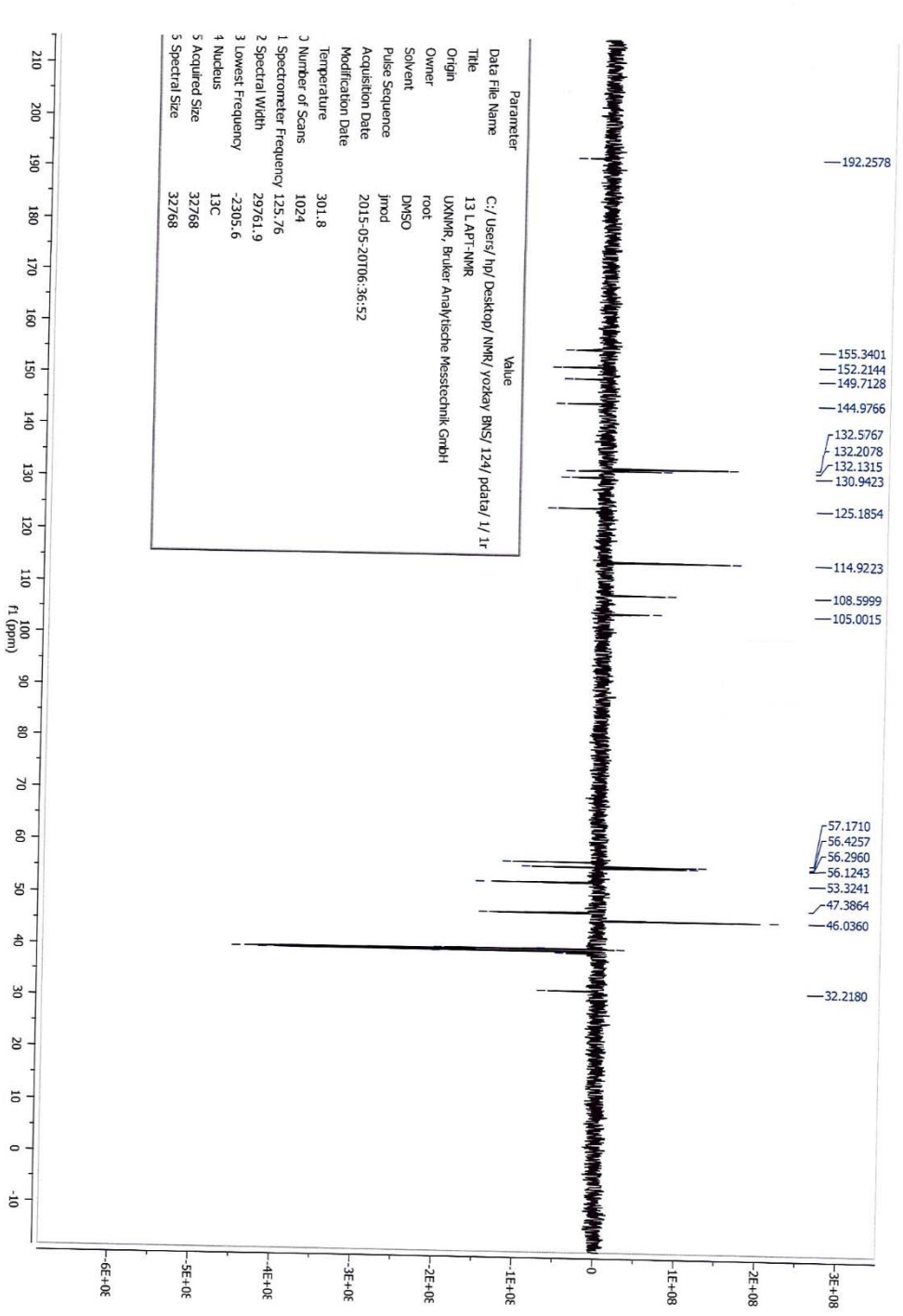
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 16:45:31
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13l1.ispd
Spectrum name	13l1
Sample name	Ni-13l
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



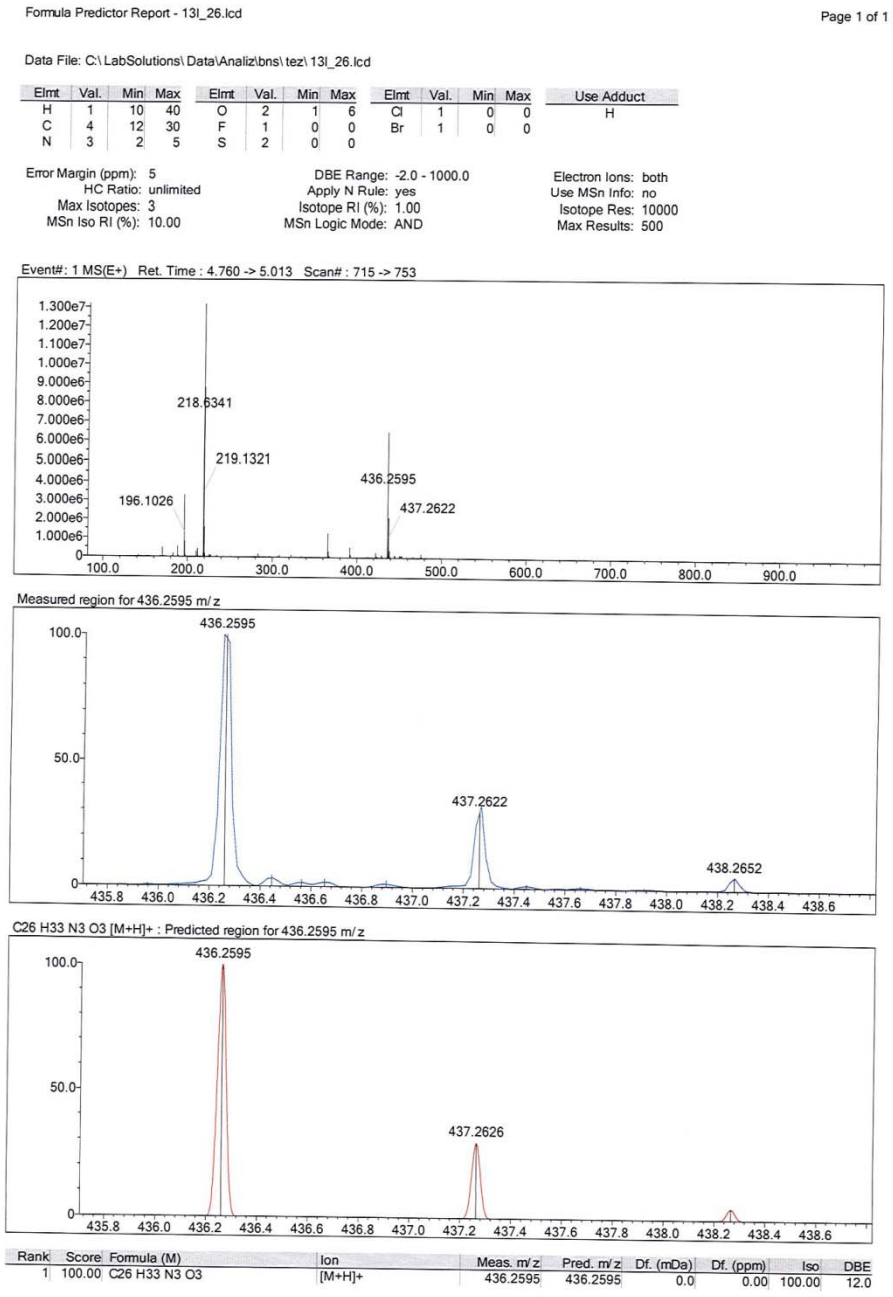
Şekil 165. Bileşik 26'ya Ait IR Spektrumu



Şekil 166. Bileşik 26'ya Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

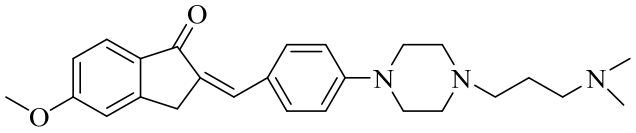


Şekil 167. Bileşik 26'ya Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 168. Bileşik 26'ya Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (27)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 70.4 °C. Verim: %85.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1681 (C=O gerilim bandı), 1666-1516 (C=C gerilim bandı), 1192 (C-N gerilim bandı), 1085 (C-O gerilim bandı), 823 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.56-1.62 (2H, m, -N-CH_2-C<u>H_2</u>-CH_2), 2.12 (6H, s, 2x-C<u>H_3</u>), 2.23 (2H, t, *J*=7.25 Hz, -N-C<u>H_2</u>-CH_2-CH_2-), 2.33 (2H, t, *J*=7.40 Hz, -N-CH_2-CH_2-C<u>H_2</u>-), 2.48-2.51 (4H, m,$H_{3''}$+$H_{5''}$), 3.28-3.29 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.89 (3H, s, -OC<u>H_3</u>), 4.00 (2H, s, H_3), 7.02 (3H, m, $H_{3'}$+$H_{5'}$+=C<u>H</u>-), 7.19 (1H, s, H_6), 7.37 (1H, s, H_4), 7.60-7.62 (2H,d, *J*=8.85 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$), 7.69-7.70 (1H, m, H_7).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 24.95 (1C, -N-CH_2-<u>C</u>H_2-CH_2-), 32.62 (1C, C_3), 45.67 (2C, 2x-<u>C</u>H_3), 48.66 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 53.04 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 56.21 (1C, C_5-O<u>C</u>H_3), 56.46 (1C, -N-<u>C</u>H_2-CH_2-CH_2-), 57.77 (1C, -N-CH_2-CH_2-<u>C</u>H_2-), 110.65 (1C, C_6), 114.90 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 115.62 (1C, C_4), 125.11 (1C, $C_{1'}$), 125.56 (1C, C_7), 131.54 (1C, C_{7a}), 131.84 (1C, $C_{4'}$), 132.58 (1C, =<u>C</u>H-), 132.66 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 152.00 (1C, C_2), 152.96 (1C, C_{3a}), 165.00 (1C, C_5), 191.96 (1C, C_1).

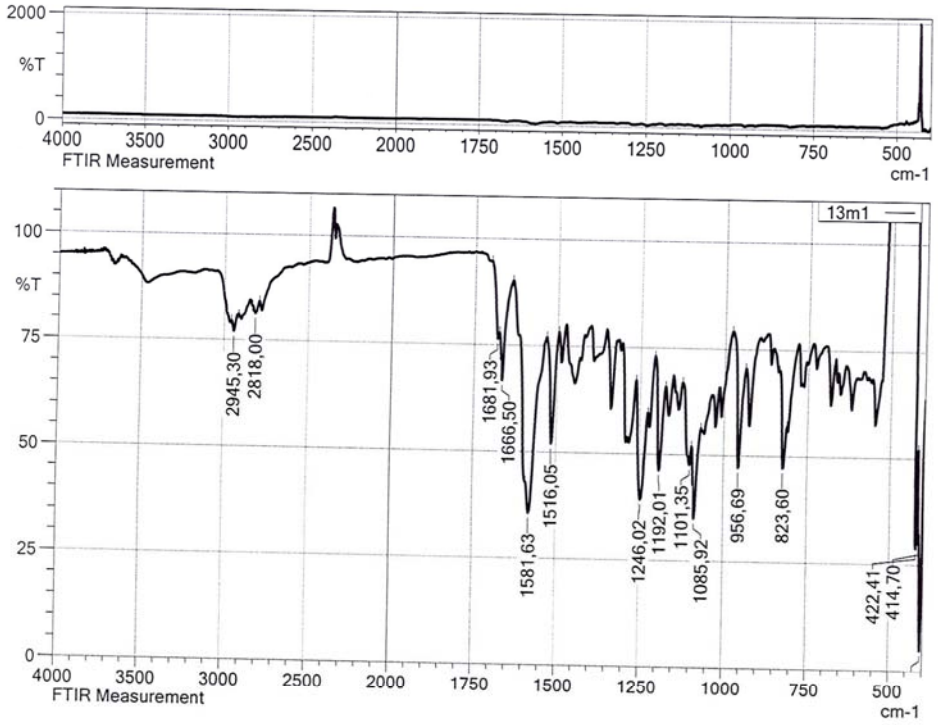
Elemental analiz: $C_{26}H_{33}N_3O_2$, Hesaplanan (%): C, 74.43; H, 7.93; N, 10.02. Bulunan (%): C, 74.42; H, 7.92; N, 10.01.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{26}H_{33}N_3O_2$ için Hesaplanan: 420.2646. Bulunan: 420.2647.

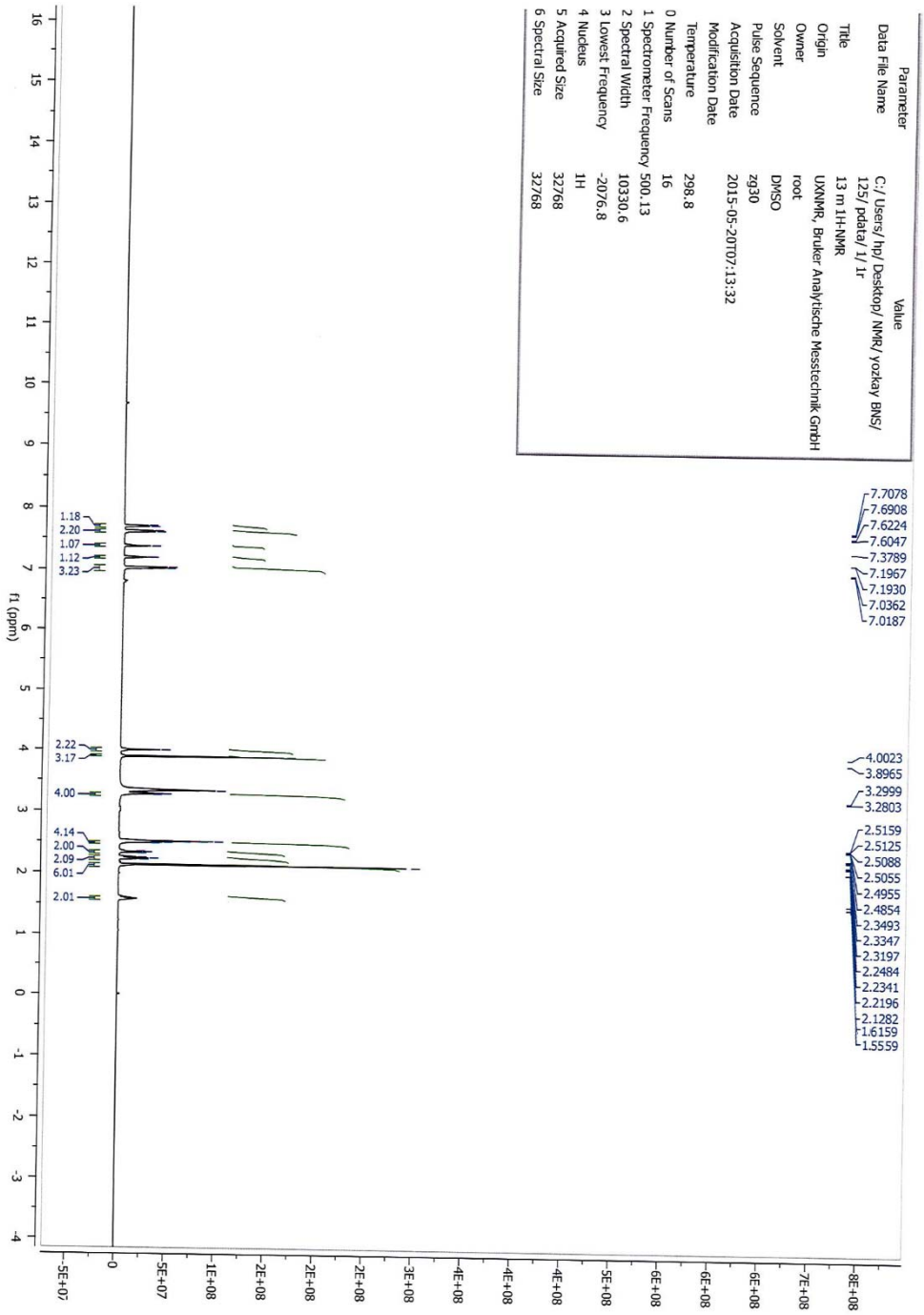
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

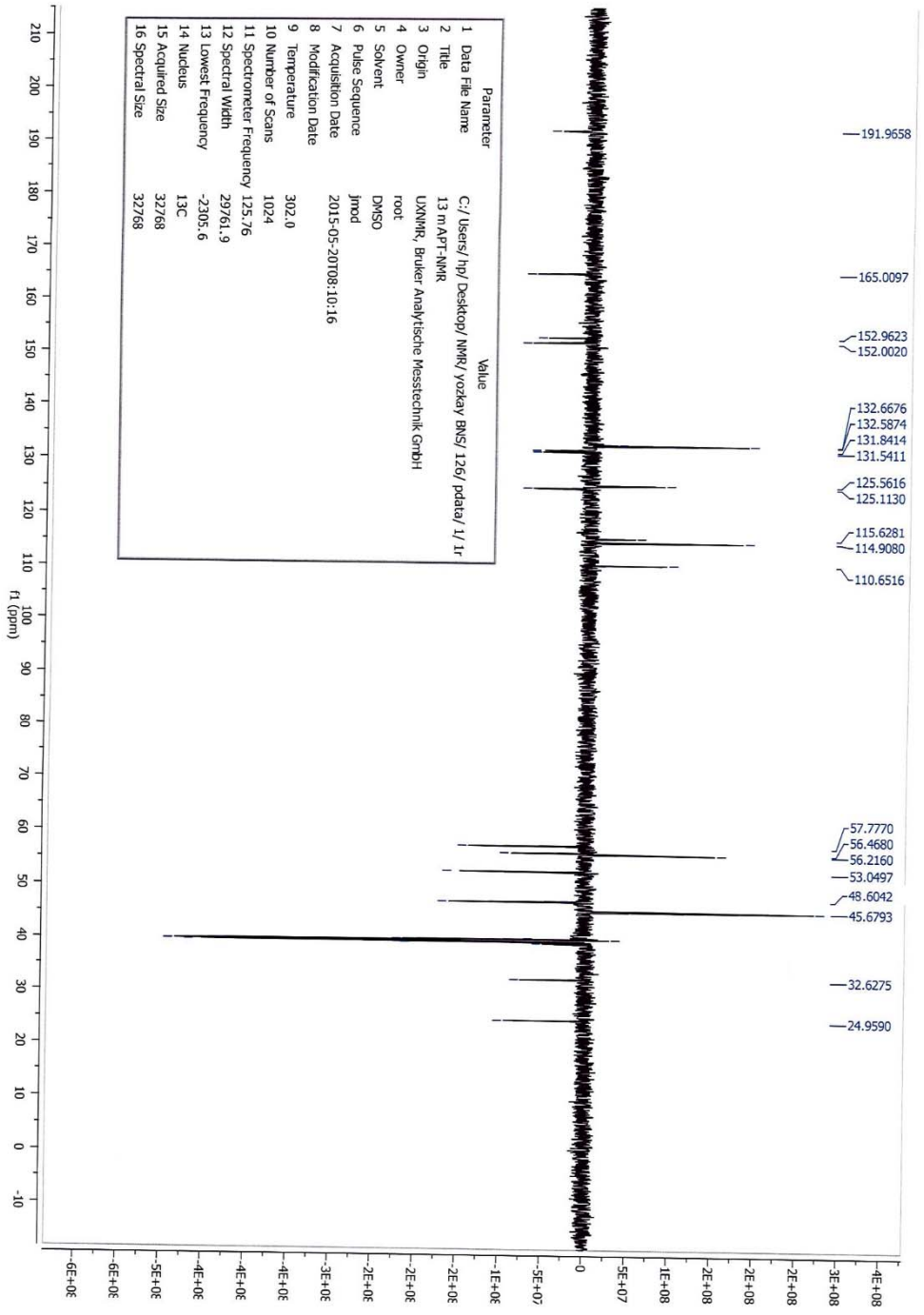
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 17:11:40
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13m1.ispd
Spectrum name	13m1
Sample name	Ni-13m
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



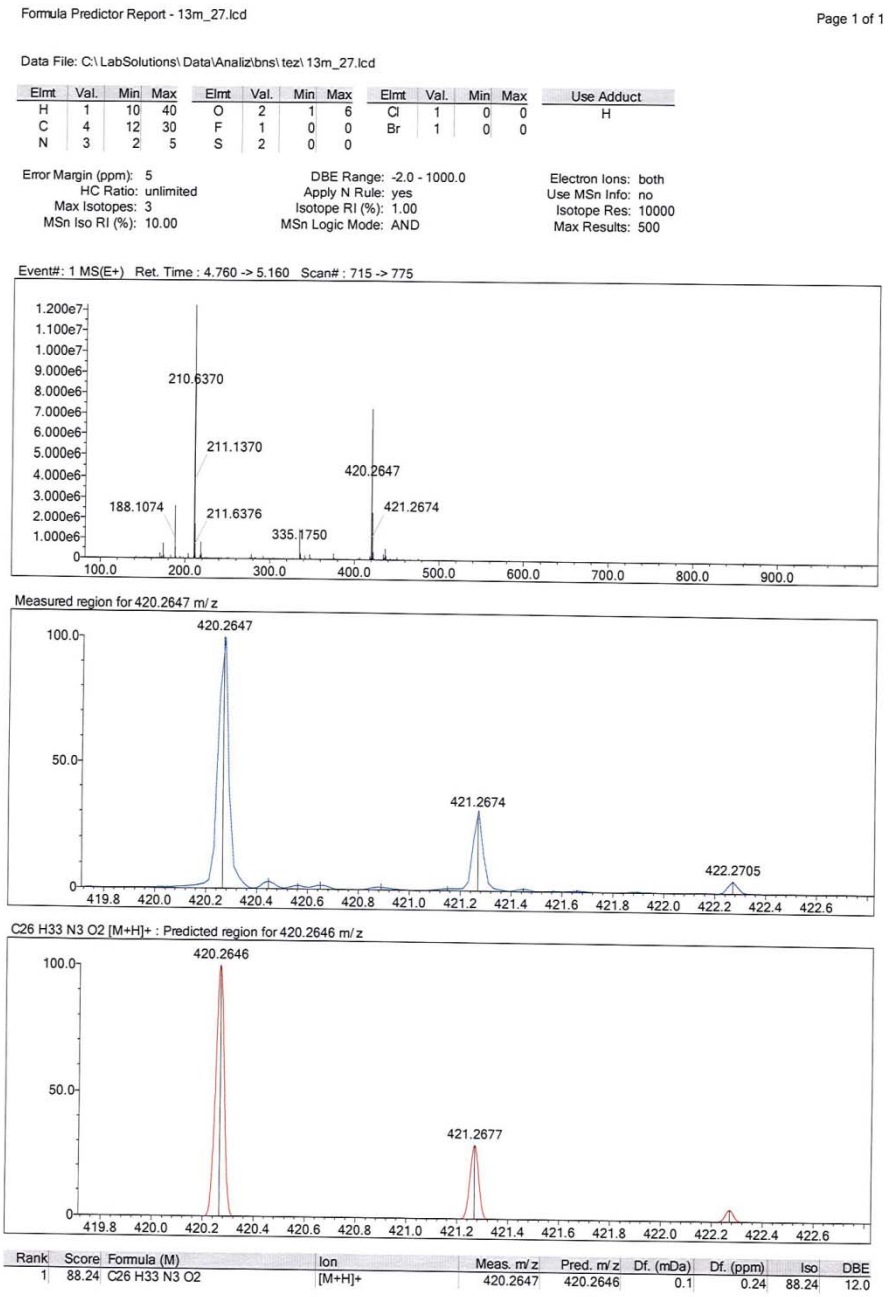
Şekil 169. Bileşik 27'ye Ait IR Spektrumu



Şekil 170. Bileşik 27'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

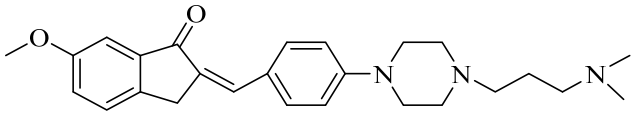


Şekil 171. Bileşik 27'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 172. Bileşik 27'ye Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (28)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 126.5 ˚C. Verim: %88.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1681 (C=O gerilim bandı), 1593-1485 (C=C gerilim bandı), 1232 (C-N gerilim bandı), 1103 (C-O gerilim bandı), 813 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.57-1.62 (2H, m, -N-CH_2-C<u>H_2</u>-CH_2-),2.12 (6H, s, 2x-C<u>H_3</u>), 2.22 (2H, t, *J*=7.20 Hz, -N-C<u>H_2</u>-CH_2-CH_2-), 2.33 (2H, t, *J*=7.40 Hz, -N-CH_2-CH_2-C<u>H_2</u>-), 2.48-2.50 (4H, m, $H_{2"}$+$H_{6"}$), 3.29-3.31 (4H, m, $H_{3"}$+$H_{5"}$), 3.84 (3H, s, -OC<u>H_3</u>), 3.96 (2H, s, H_3), 7.02-7.04 (2H, d, *J*=8.80 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.23 (1H, d, *J*=2.45 Hz, H_5), 7.27 (1H, dd, *J*=2.50 Hz ve *J*=8.30 Hz, H_7), 7.45 (1H, s, =C<u>H</u>-), 7.58 (1H, d, *J*=8.35 Hz, H_4), 7.64 (2H, d, *J*=8.85 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 24.99 (1C, -N-CH_2-<u>C</u>H_2-CH_2-), 31.86 (1C, C_3), 45.71 (2C, 2x-<u>C</u>H_3), 48.47 (2C, $C_{3"}$+$C_{5"}$), 53.04 (2C, $C_{2"}$+$C_{6"}$), 55.96 (1C, C_6-O<u>C</u>H_3), 56.47 (1C, -N-<u>C</u>H_2-CH_2-CH_2-), 57.79 (1C, -N-CH_2-CH_2-<u>C</u>H_2-), 105.98 (1C, C_7), 114.84 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 123.16 (1C, C_5), 124.89 (1C, $C_{1'}$), 127.85 (1C, C_4), 132.03 (1C, $C_{4'}$), 133.18 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 133.75 (1C, =<u>C</u>H-), 139.57 (1C, C_2), 142.59 (1C, C_{3a}), 152.18 (1C, C_{7a}), 159.59 (1C, C_6), 193.33 (1C, C_1).

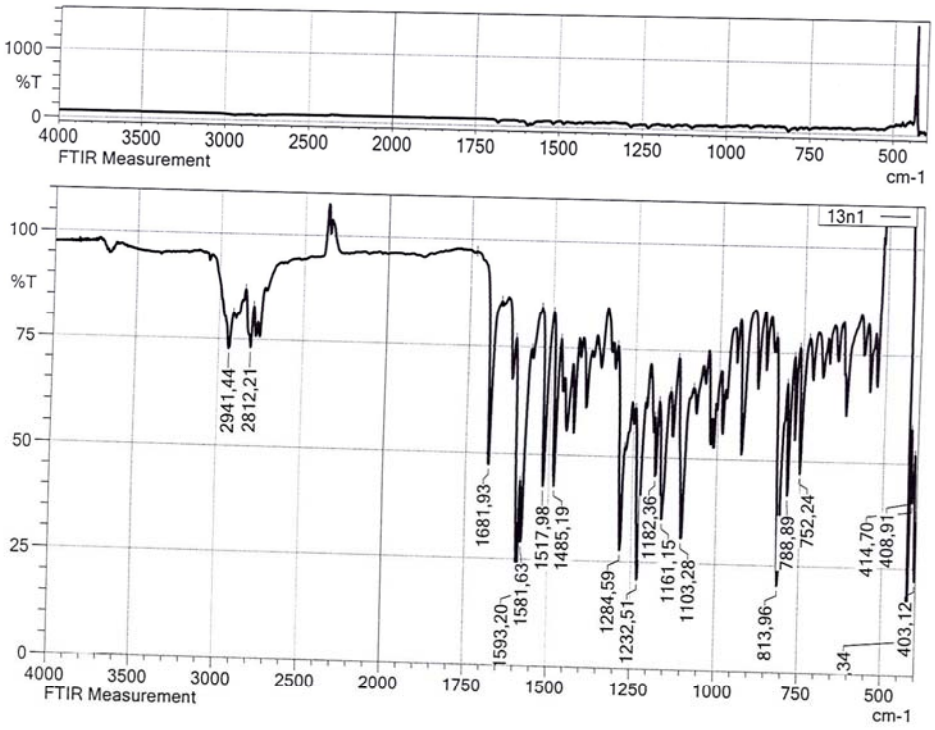
Elemental analiz: $C_{26}H_{33}N_3O_2$, Hesaplanan (%): C, 74.43; H, 7.93; N, 10.02. Bulunan (%): C, 74.44; H, 7.94; N, 10.00.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{26}H_{33}N_3O_2$ için Hesaplanan: 420.2646. Bulunan: 420.2642.

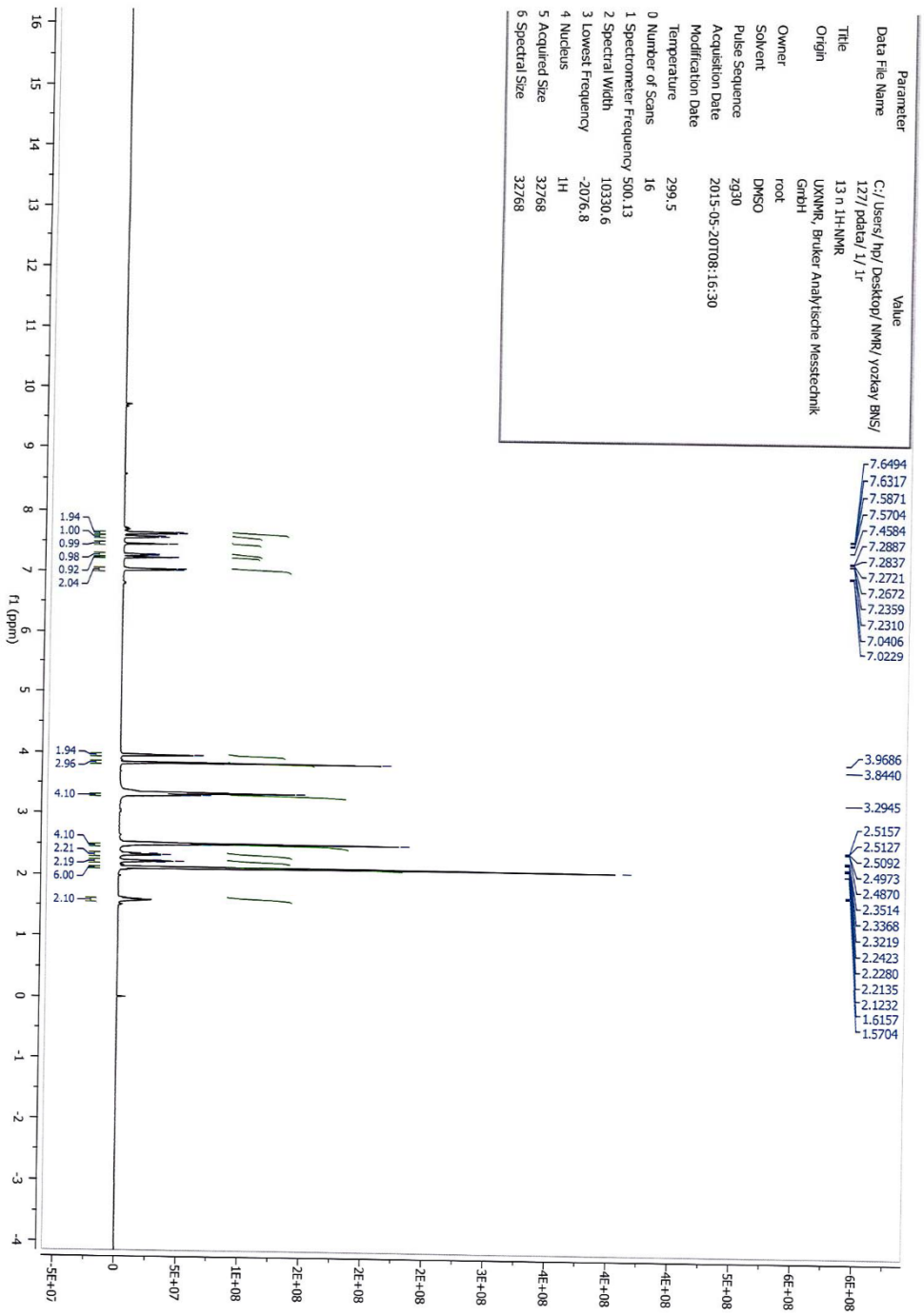
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

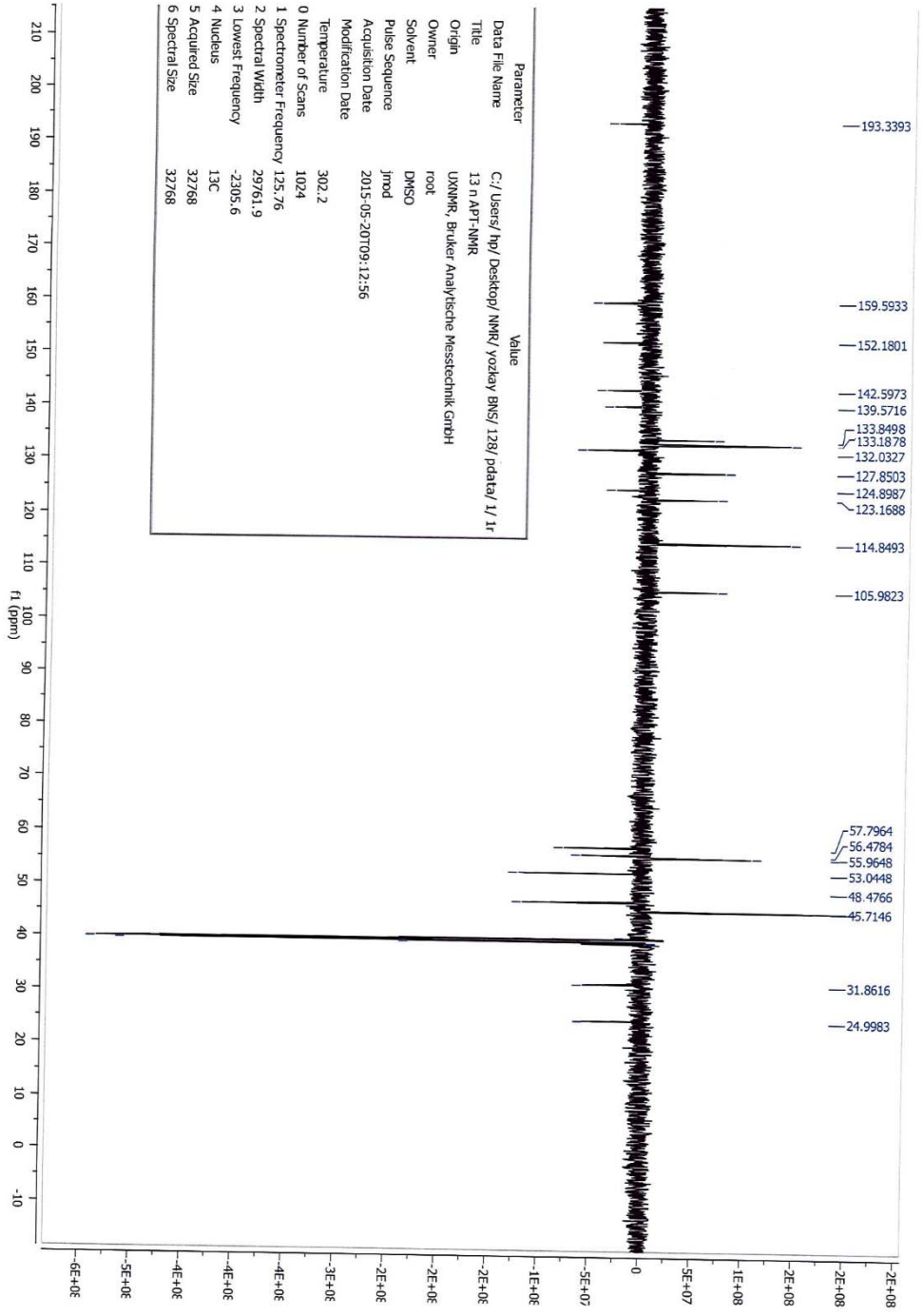
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 17:15:05
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13n1.ispd
Spectrum name	13n1
Sample name	Ni-13n
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



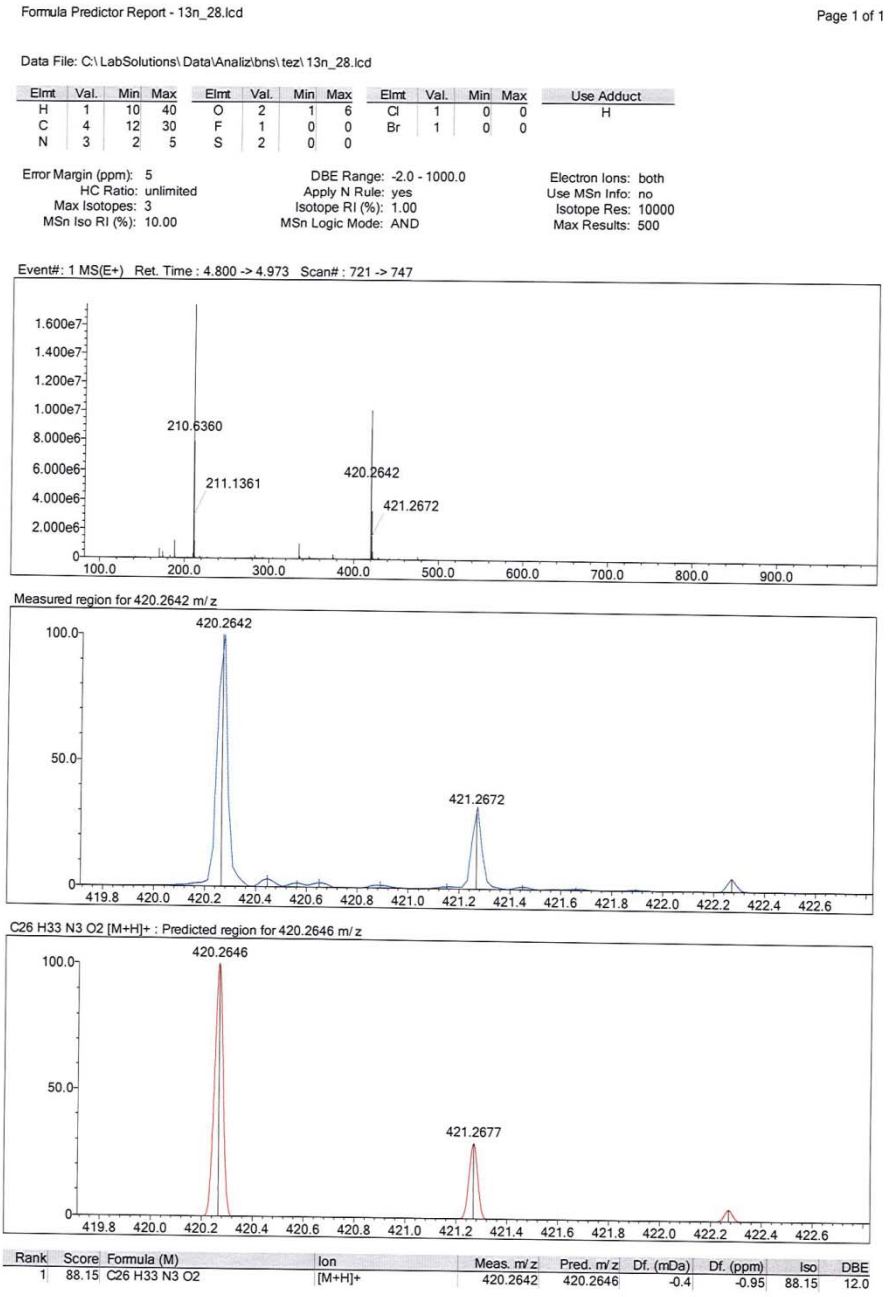
Şekil 173. Bileşik 28'e Ait IR Spektrumu



Şekil 174. Bileşik 28'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

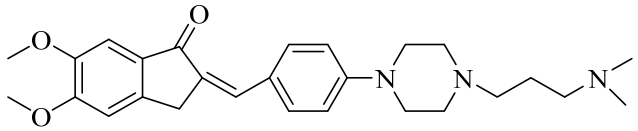


Şekil 175. Bileşik 28'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 176. Bileşik 28'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (29)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 145.6 °C. Verim: %92.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1658 (C=O gerilim bandı), 1591-1573 (C=C gerilim bandı), 1190 (C-N gerilim bandı), 1095 (C-O gerilim bandı), 819 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.56-1.61(2H, m, -N-C$\underline{H_2}$-CH_2-CH_2-), 2.12 (6H, s, 2x-C$\underline{H_3}$), 2.22 (2H, t, *J*=7.20 Hz, -N-C$\underline{H_2}$-CH_2-CH_2-), 2.33 (2H, t, *J*=7.375 Hz, -N-CH_2-CH_2-C$\underline{H_2}$-), 2.48-2.51 (4H, m, $H_{2"}$+$H_{6"}$), 3.27-3.29 (4H, m, $H_{3"}$+$H_{5"}$), 3.84 (3H, s, C_5-OC$\underline{H_3}$), 3.91 (3H, s, C_6-OC$\underline{H_3}$), 3.94 (2H, s, H_3), 7.01-7.03 (2H, m, =C$\underline{H}$-+H_4), 7.22 (2H, d, *J*=6.65 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.35 (1H, s, H_7), 7.60 (2H, d, *J*=9.90 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 24.99 (1C, -N-CH_2-C$\underline{H_2}$-CH_2-), 32.22 (1C, C_3), 45.55 (2C, 2x-C$\underline{H_3}$), 47.54 (2C, $C_{3"}$+$C_{5"}$), 53.06 (2C, $C_{2"}$+$C_{6"}$), 56.13 (1C, C_5-OC$\underline{H_3}$), 56.42 (1C, C_6-OC$\underline{H_3}$), 56.48 (1C, -N-C$\underline{H_2}$-CH_2-CH_2-), 57.79 (1C, -N-CH_2-CH_2-C$\underline{H_2}$-), 105.00 (1C, C_7), 108.60 (1C, C_4), 114.93 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 125.18 (1C, $C_{1'}$), 130.94 (1C, $C_{4'}$), 131.91 (1C, C_2), 132.13 (1C, =C$\underline{H}$-), 132.58 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 144.98 (1C, C_{3a}), 149.70 (1C, C_{7a}), 151.95 (1C, C_6), 155.34 (1C, C_5), 192.37 (1C, C_1).

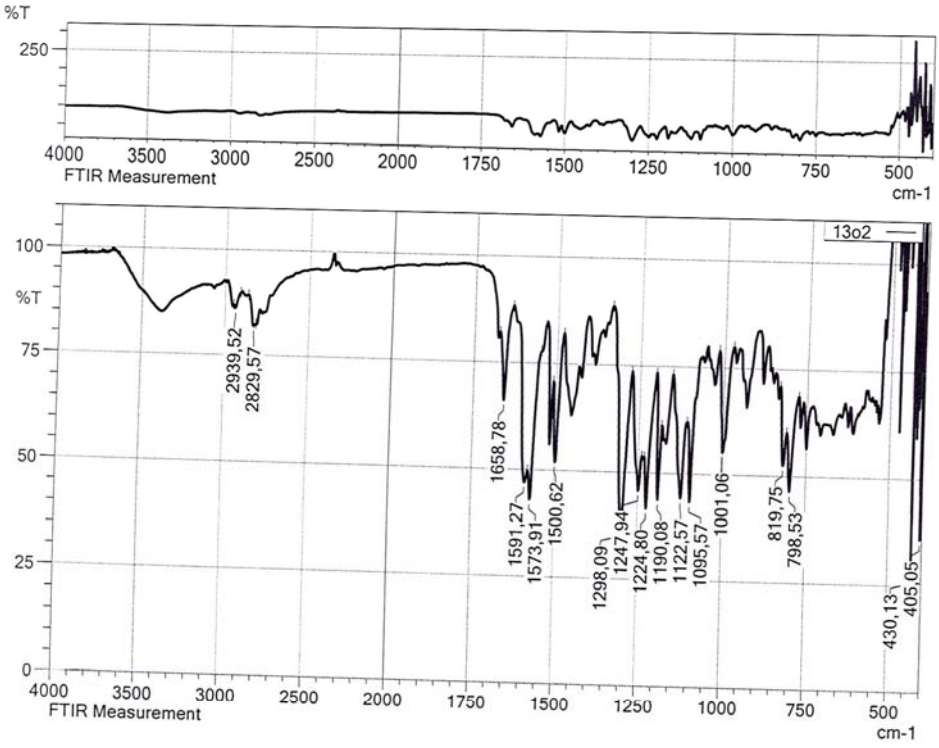
Elemental analiz: $C_{27}H_{35}N_3O_3$, Hesaplanan (%): C, 72.13; H, 7.85; N, 9.35. Bulunan (%): C, 72.12; H, 7.84; N, 9.36.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{27}H_{35}N_3O_3$ için Hesaplanan: 450.2751. Bulunan: 450.2752.

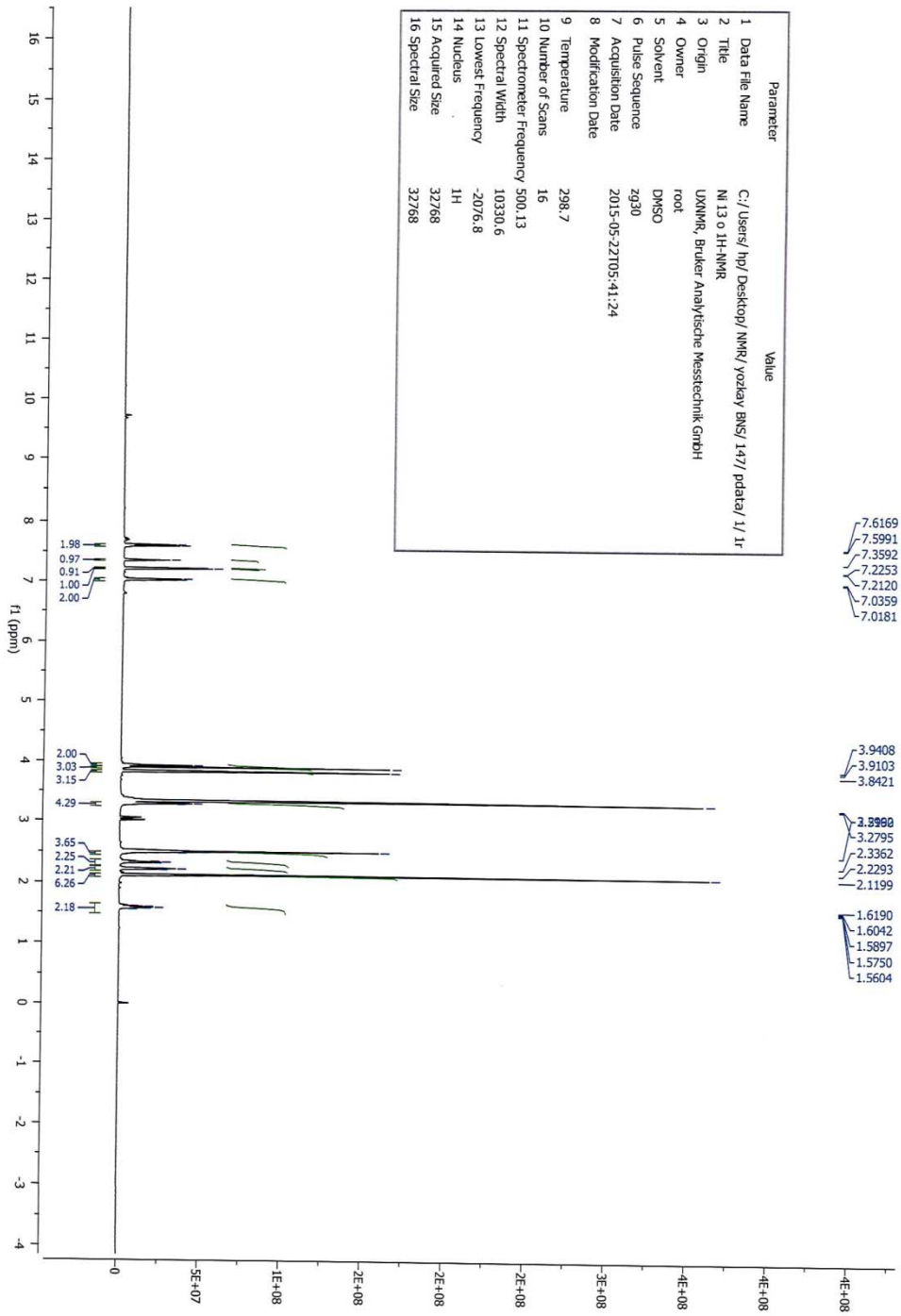
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

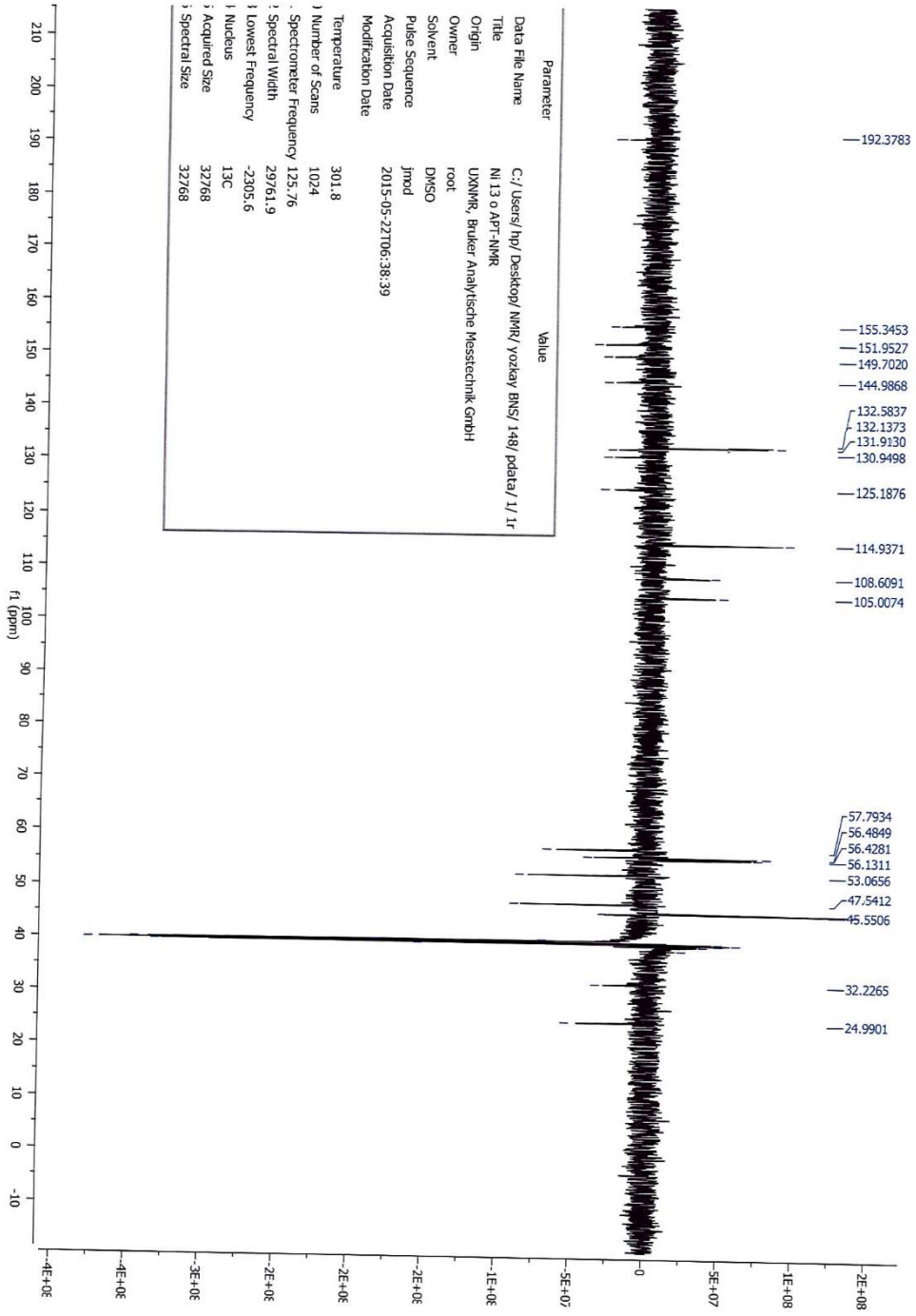
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 17:23:29
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13o2.ispd
Spectrum name	13o2
Sample name	Ni-13o
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



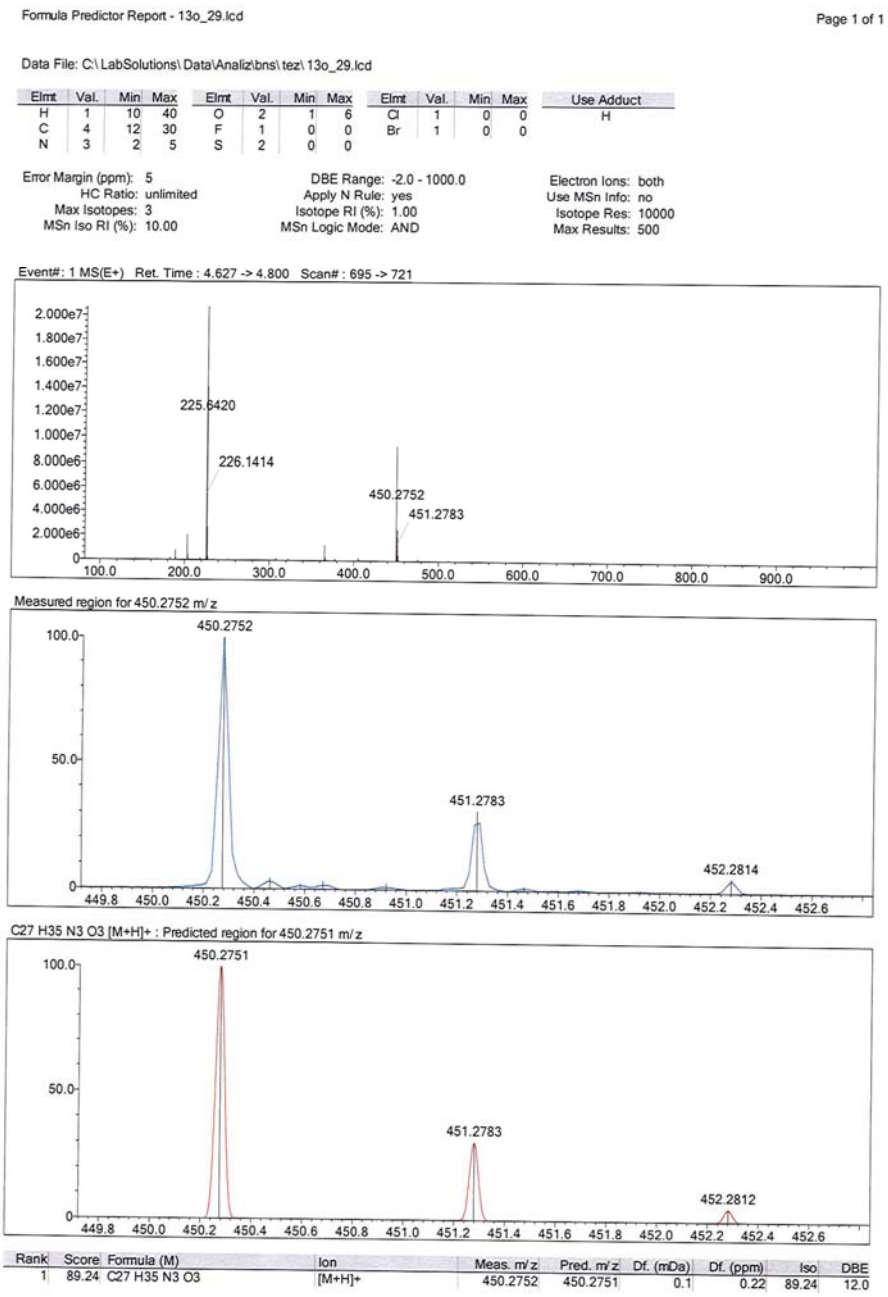
Şekil 177. Bileşik 29'a Ait IR Spektrumu



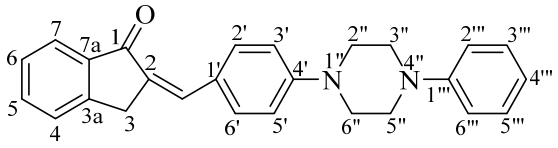
Şekil 178. Bileşik 29'a Ait ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 179. Bileşik 29'a Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu

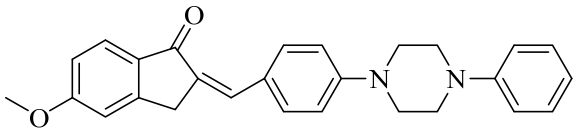


Şekil 180. Bileşik 29'a Ait Kütle Spektrumu



Şekil 181. 30-32 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı

2-(4-(4-Fenilpiperazin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (30)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 147.9 ˚C . Verim: %90.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1680 (C=O gerilim bandı), 1593-1496 (C=C gerilim bandı), 1192 (C-N gerilim bandı), 1076 (C-O gerilim bandı), 808 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı), 759-692 (Monosübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.29-3.30 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.46-3.47 (2H, m, $H_{3''}$), 3.55-3.57 (2H, m, $H_{5''}$),3.90 (3H, s, -OC$\underline{H}_3$), 4.02 (2H, s, H_3), 6.99-7.04 (4H, m, =C$\underline{H}$-+$H_{2'''}$+$H_{4'''}$+$H_{6'''}$), 7.10 (2H, d, *J*=8.80 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.19-7.20 (2H, m, $H_{3'''}$+$H_{5'''}$), 7.22-7.26 (2H, m, H_4+H_6), 7.66 (2H, d, *J*=8.96 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).7.75 (1H, d, *J*=8.90 Hz, H_7).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 32.63 (1C, C_3), 46.80 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 48.58 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 56.23 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 110.67 (1C, C_6), 113.86 (1C, $C_{4'''}$), 114.53 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 115.26 (1C, C_4), 119.67 (2C, $C_{2'''}$+$C_{6'''}$), 125.18 (1C, $C_{1'}$), 125.59 (1C, C_7), 129.34 (2C, $C_{3'''}$+$C_{5'''}$), 129.48 (1C, C_{7a}), 132.06 (1C, $C_{4'}$), 132.53 (1C, =$\underline{C}$H-), 132.71 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 151.84 (1C, $C_{1'''}$), 152.104 (1C, C_2), 152.95 (1C, C_{3a}), 166.26 (1C, C_5), 190.76 (1C, C_1).

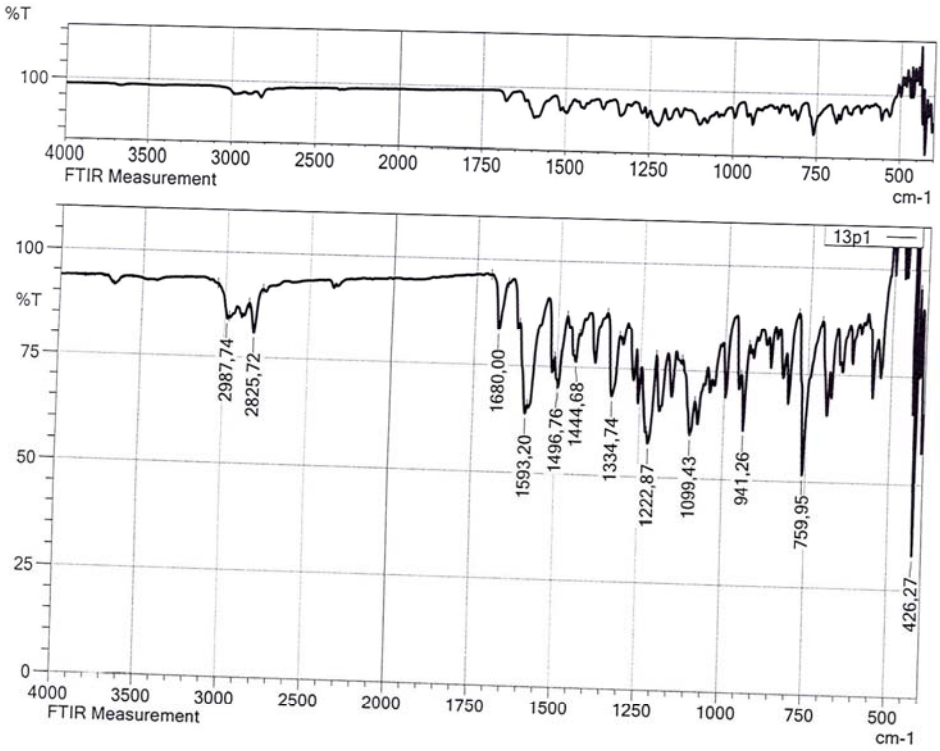
Elemental analiz: $C_{27}H_{26}N_2O_2$, Hesaplanan (%): C, 79.00; H, 6.38; N, 6.82. Bulunan (%): C, 79.01; H, 6.39; N, 6.81.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{27}H_{26}N_2O_2$ için Hesaplanan: 411.2067. Bulunan: 411.2063.

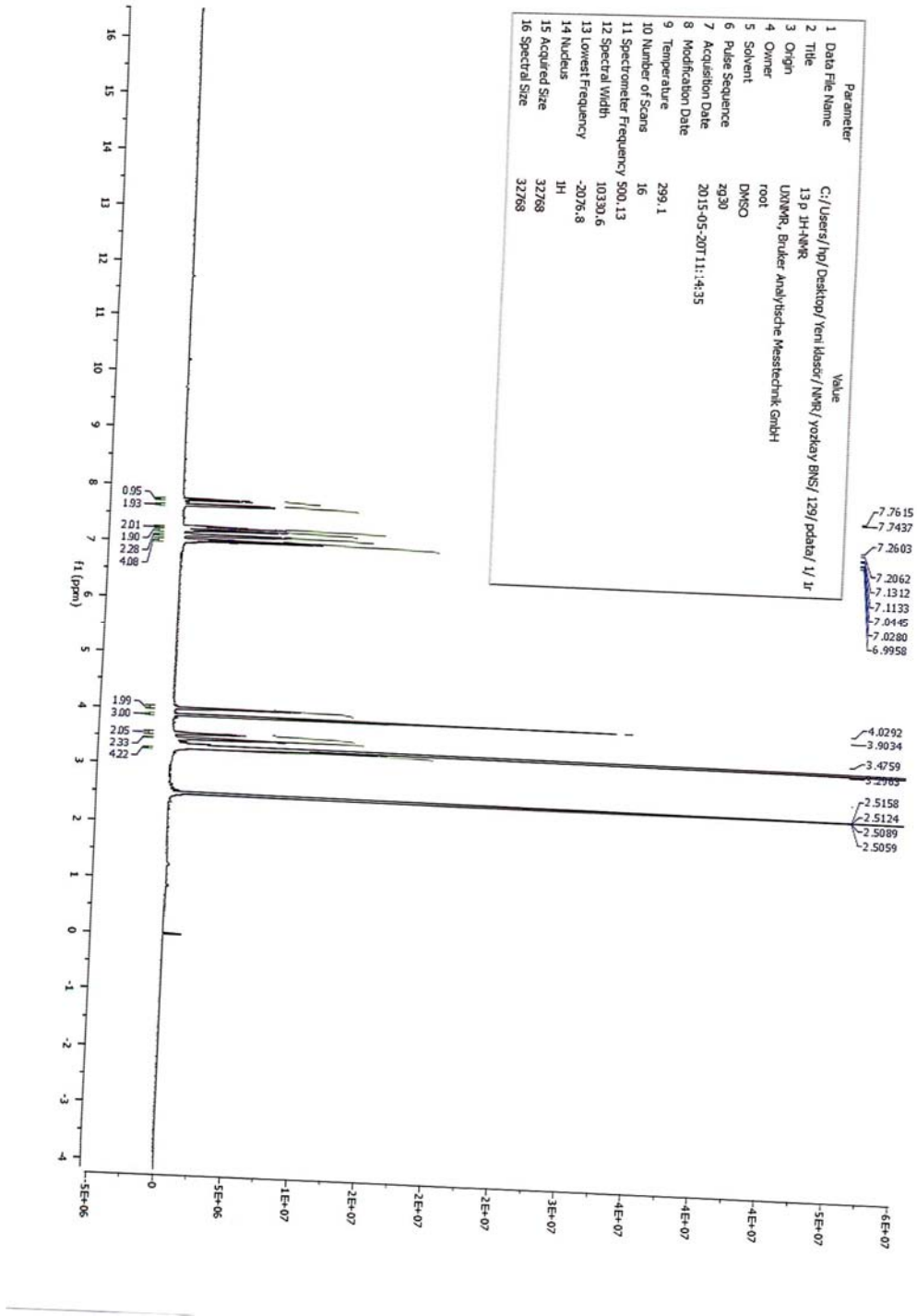
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

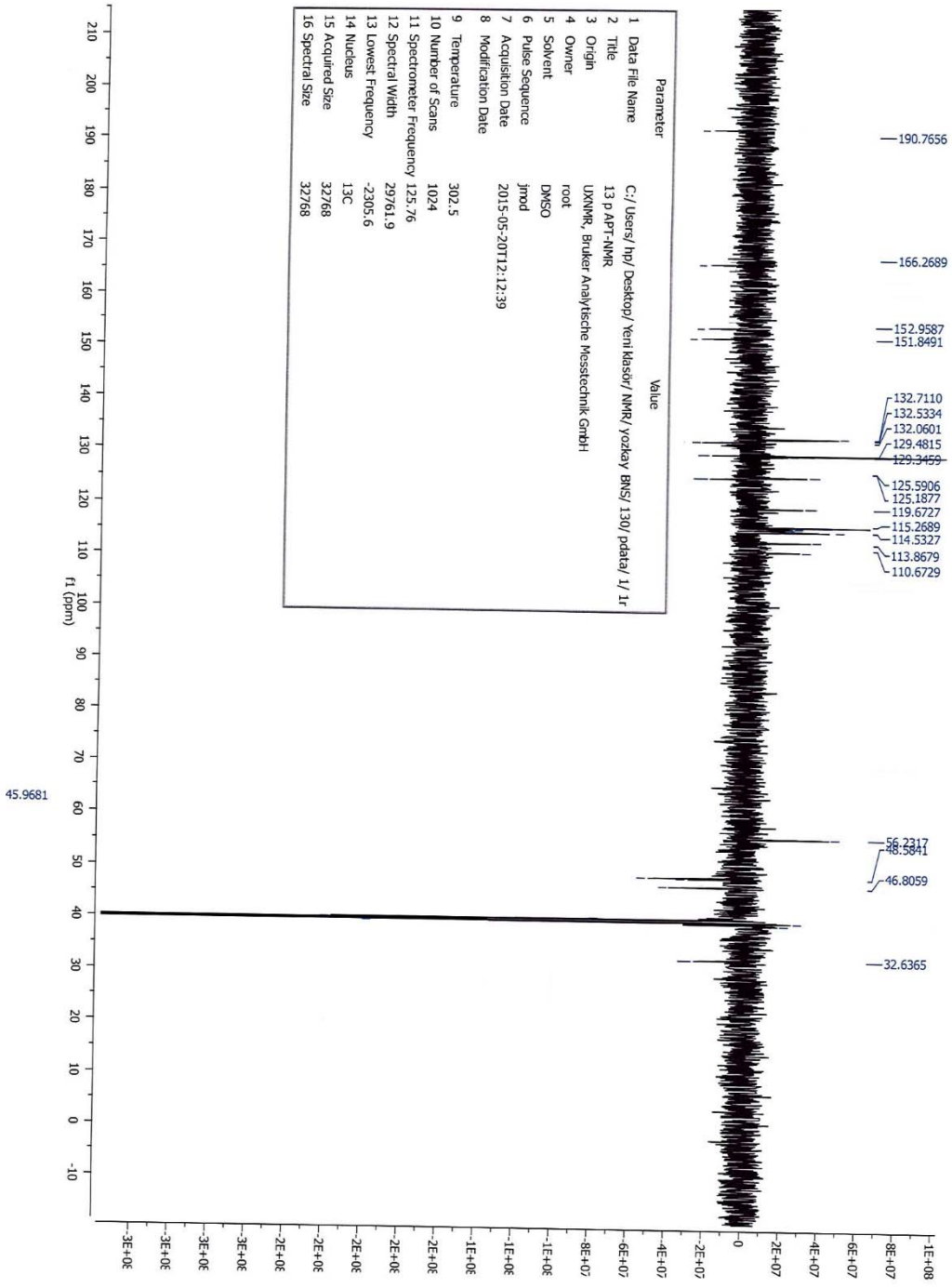
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 17:26:42
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13p1.ispd
Spectrum name	13p1
Sample name	Ni-13p
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



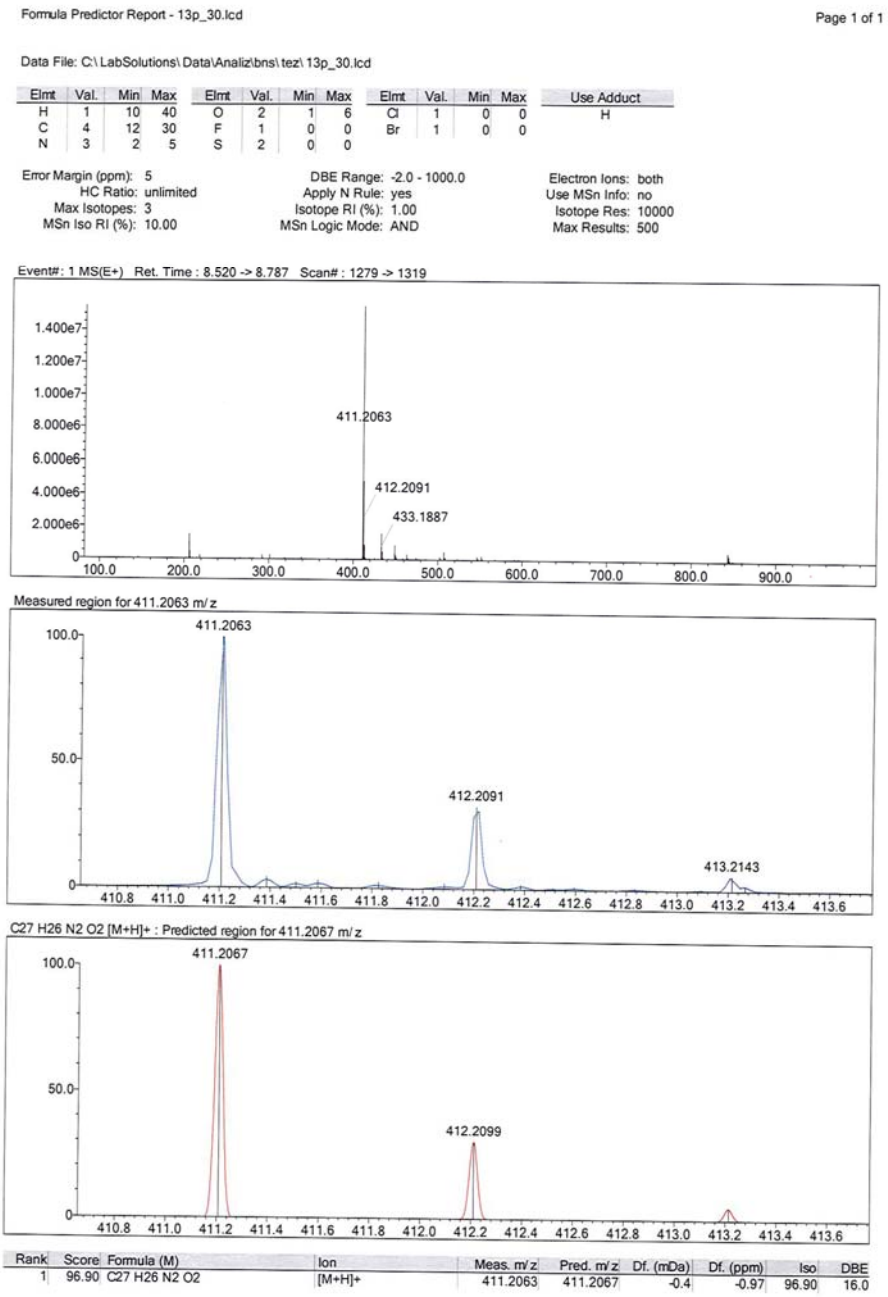
Şekil 182. Bileşik 30'a Ait IR Spektrumu



Şekil 183. Bileşik 30'a Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

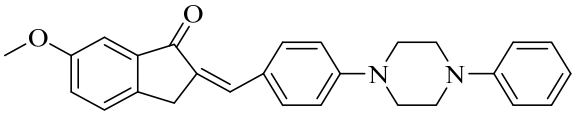


Şekil 184. Bileşik 30'a Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 185. Bileşik 30'a Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-Fenilpiperazin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (31)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 182.4 ˚C. Verim: %92.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 2987 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1689 (C=O gerilim bandı), 1595-1489 (C=C gerilim bandı), 1105 (C-N gerilim bandı), 1056 (C-O gerilim bandı), 821 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı), 765-754 (Monosübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.29-3.31 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.47-3.49 (4H, m, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 3.84 (3H, s, -OC<u>H</u>$_3$), 3.99 (2H, s, H_3), 7.01 (2H, d,*J*=7.95 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.10-7.12 (2H, m, $H_{2'''}$+H6‴), 7.23-7.29 (5H, m, =C<u>H</u>-+H_6+$H_{3'''}$+$H_{4'''}$+$H_{5'''}$), 7.48 (1H, s, H_4), 7.59 (1H, d, *J*=8.30 Hz, H_7), 7.68 (2H, d, *J*=8.90 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 31.86 (1C, C_3), 47.37 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 48.56 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 55.97 (1C, C_6-O<u>C</u>H$_3$), 106.00 (1C, C_7), 115.10 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 116.14 (2C, $C_{2'''}$+$C_{6'''}$), 119.66 (1C, $C_{4'''}$), 123.21 (1C, C_5), 125.22 (1C, $C_{1'}$), 127.87 (1C, C_4), 129.47 (2C, $C_{3'''}$+$C_{5'''}$), 132.23 (1C, $C_{4'}$), 132.98 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 133.86 (1C, =<u>C</u>H-), 142.63 (1C, C_{3a}), 149.34 (1C, C_2), 151.29 (1C, $C_{1'''}$), 152.01 (1C, C_{7a}), 159.60 (1C, C_6), 192.15 (1C, C_1).

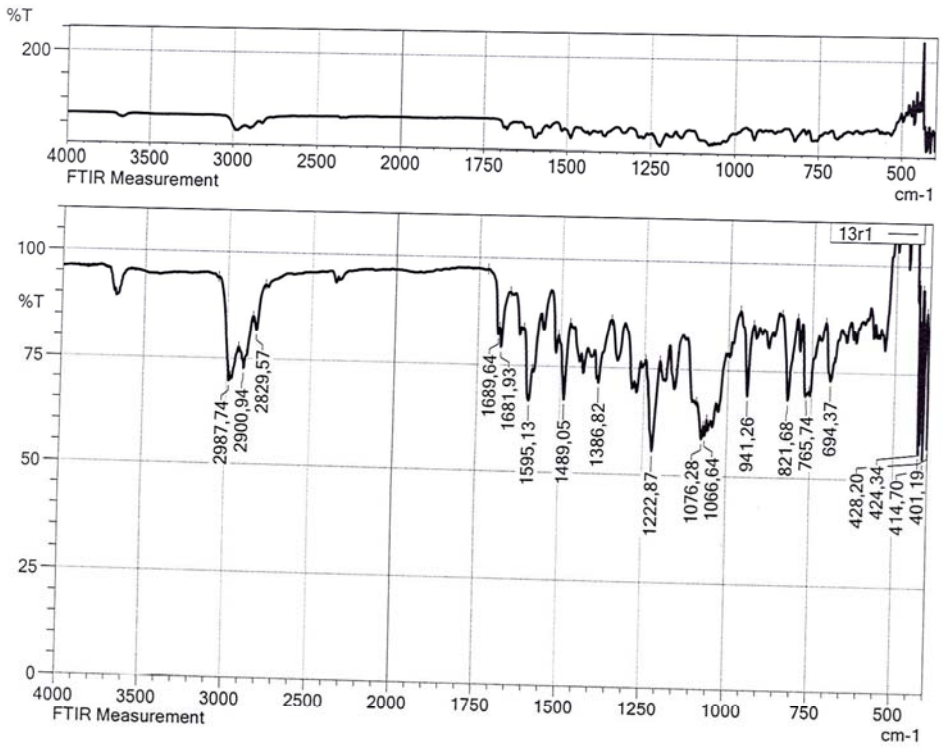
Elemental analiz: $C_{27}H_{26}N_2O_2$, Hesaplanan (%): C, 79.00; H, 6.38; N, 6.82. Bulunan (%): C, 79.02; H, 6.37; N, 6.80.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{27}H_{26}N_2O_2$ için Hesaplanan: 411.2067. Bulunan: 411.2065.

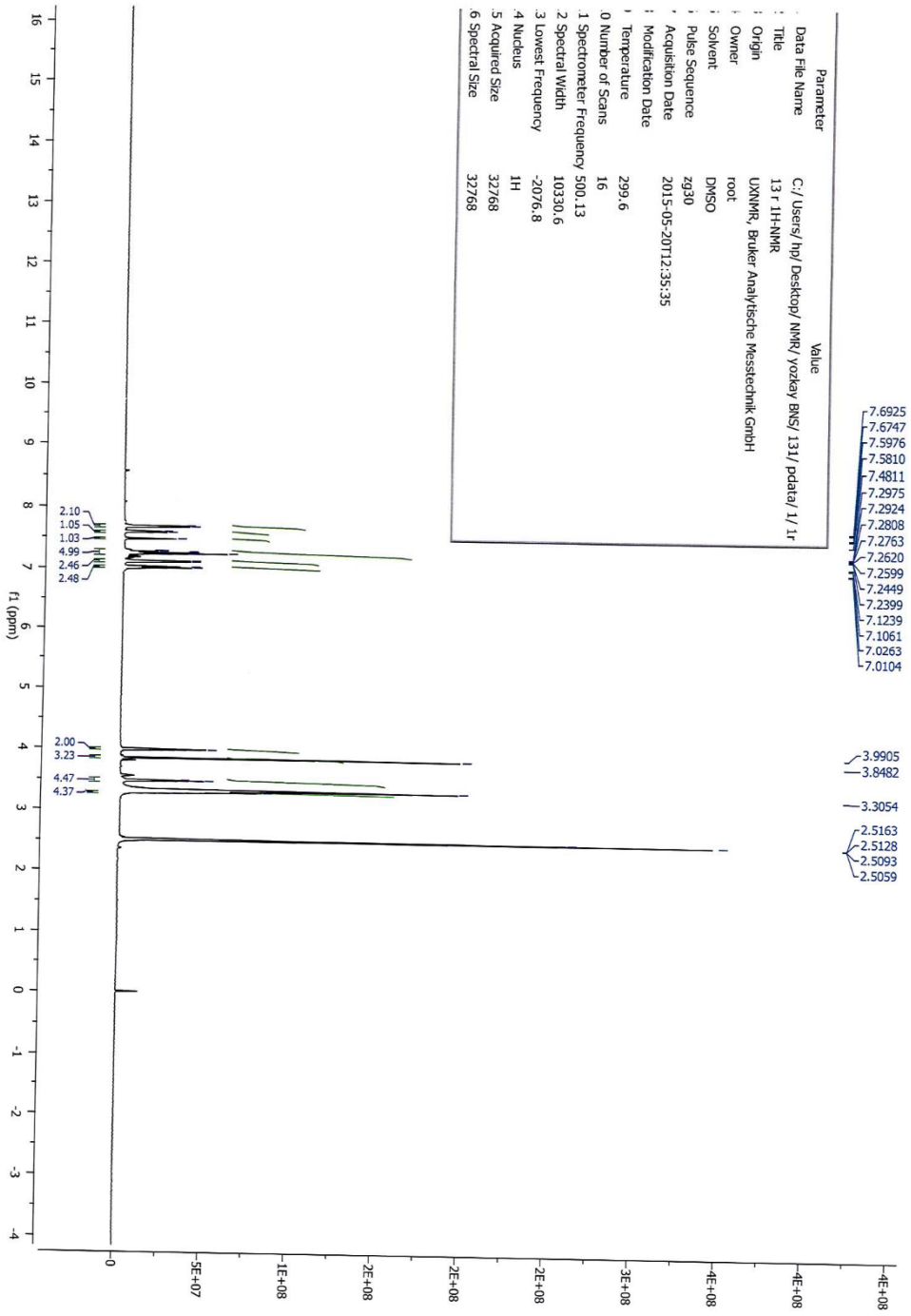
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

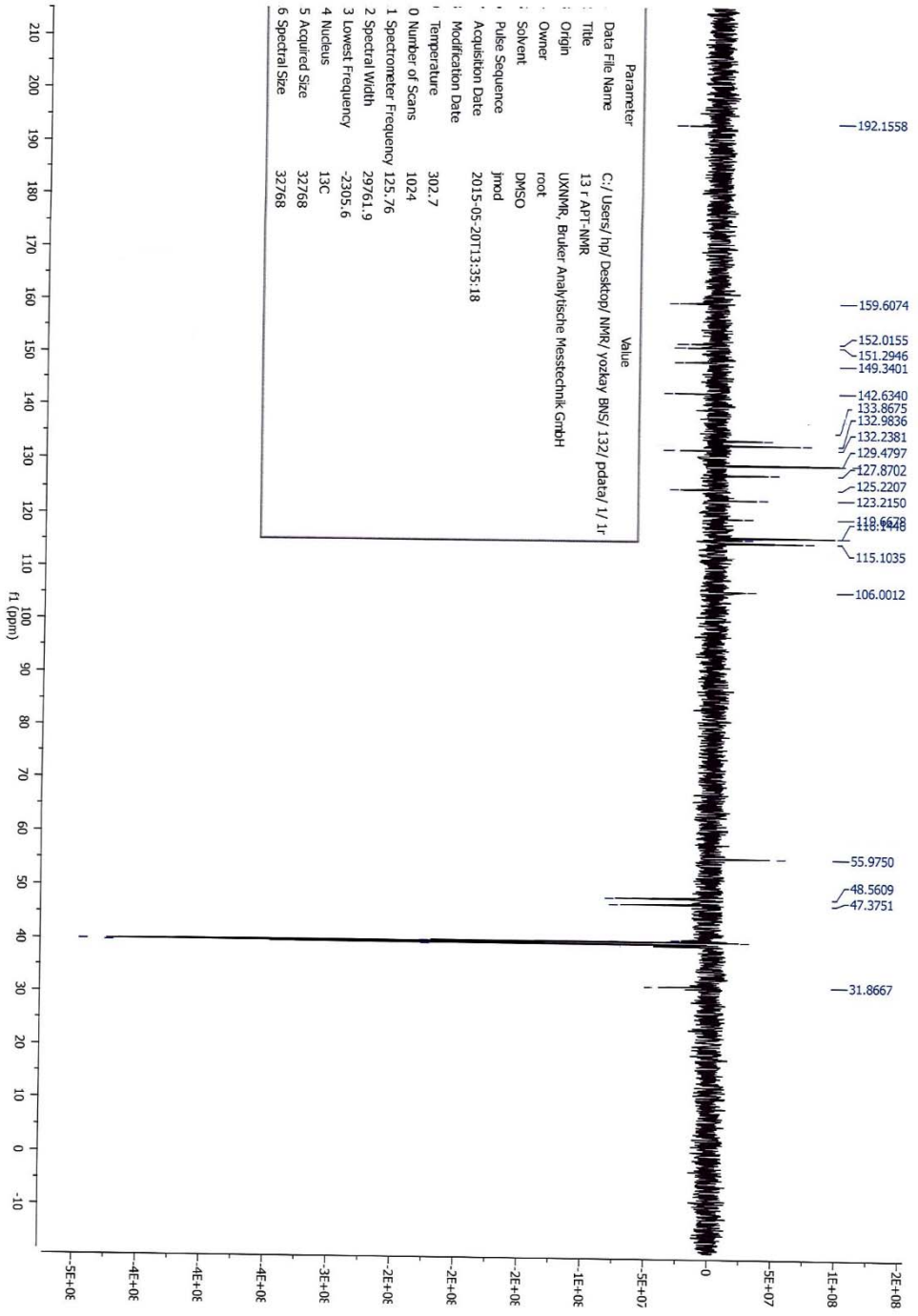
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 17:29:54
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13r1.ispd
Spectrum name	13r1
Sample name	Ni-13r
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



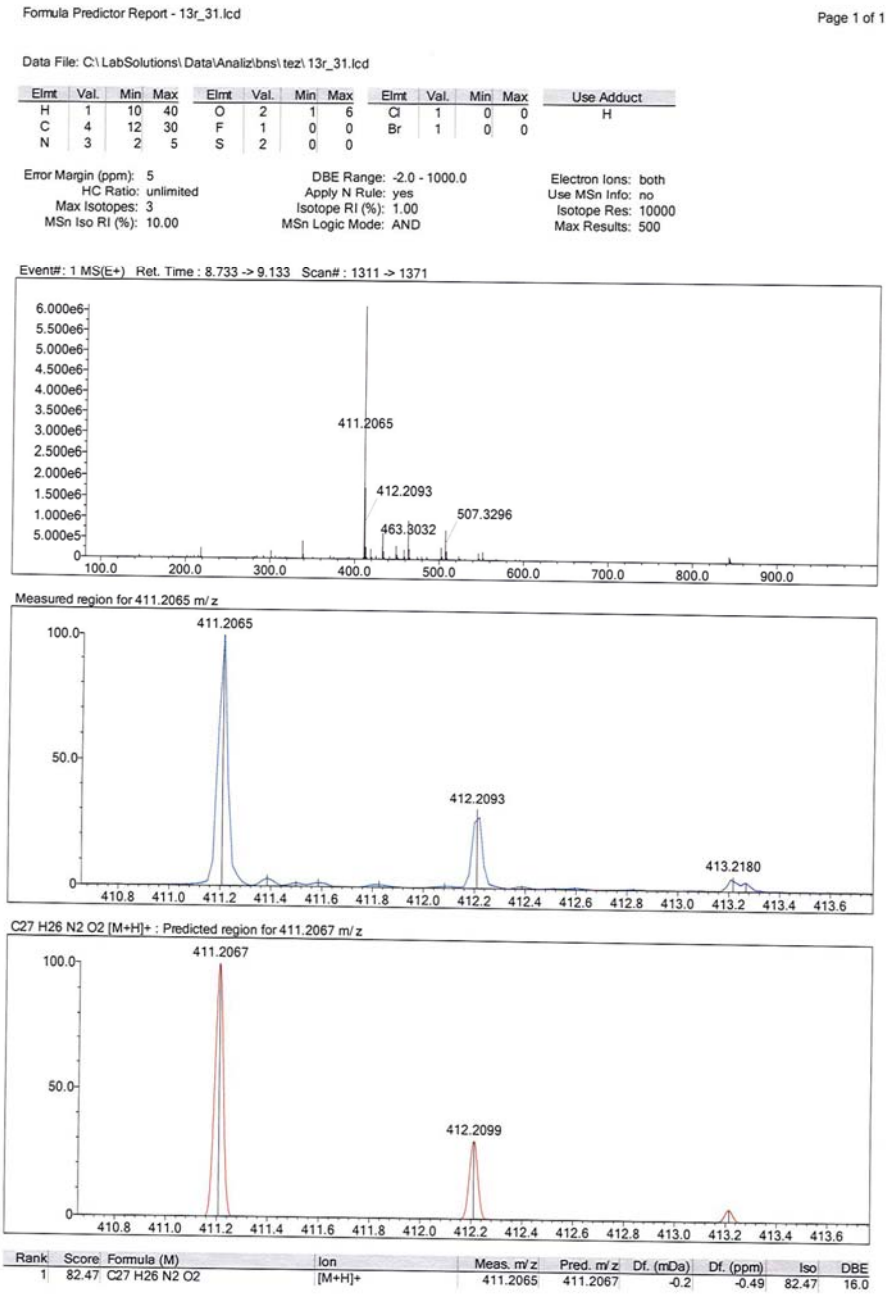
Şekil 186. Bileşik 31'e Ait IR Spektrumu



Şekil 187. Bileşik 31'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

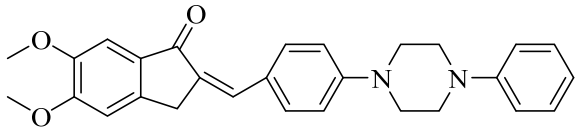


Şekil 188. Bileşik 31'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 189. Bileşik 31'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(4-Fenilpiperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (32)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 190.1 °C. Verim: %93.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1674 (C=O gerilim bandı), 1595-1494 (C=C gerilim bandı), 1190 (C-N gerilim bandı), 1056 (C-O gerilim bandı), 759-690 (Monosübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 3.29-3.33 (4H, m, $H_{2''}$+$H_{6''}$), 3.46-3.48 (4H, m, $H_{3''}$+$H_{5''}$), 3.84 (3H, s, C_5-OC<u>H</u>$_3$), 3.91 (3H, s, C_6-OC<u>H</u>$_3$), 3.96 (2H, s, H_3), 7.01-7.02 (3H, m, $H_{2'''}$+$H_{4'''}$+$H_{6'''}$), 7.11 (2H, d, *J*=8.90 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.22-7.26 (4H, m, H_4+H_6+$H_{3'''}$+$H_{5'''}$), 7.38 (1H, s, =C<u>H</u>-), 7.65 (2H, d, *J*=8.85 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 32.23 (1C, C_3), 47.49 (2C, $C_{3''}$+$C_{5''}$), 48.59 (2C, $C_{2''}$+$C_{6''}$), 56.44 (1C, C_6-O<u>C</u>H$_3$), 105.02 (1C, C_7), 108.62 (1C, C_4), 115.21 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 116.15 (2C, $C_{2'''}$+$C_{6'''}$), 119.69 (1C, $C_{4'''}$), 125.52 (1C, $C_{1'}$), 129.48 (2C, $C_{3'''}$+$C_{5'''}$), 132.07 (1C, C_2), 130.92 (1C, $C_{4'}$), 132.31 (1C, =<u>C</u>H-), 132.61 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 145.02 (1C, C_{3a}), 149.73 (1C, C_{7a}), 151.31 (1C, C_6), 151.44 (1C, $C_{1'''}$), 155.40 (1C, C_5), 192.27 (1C, C_1).

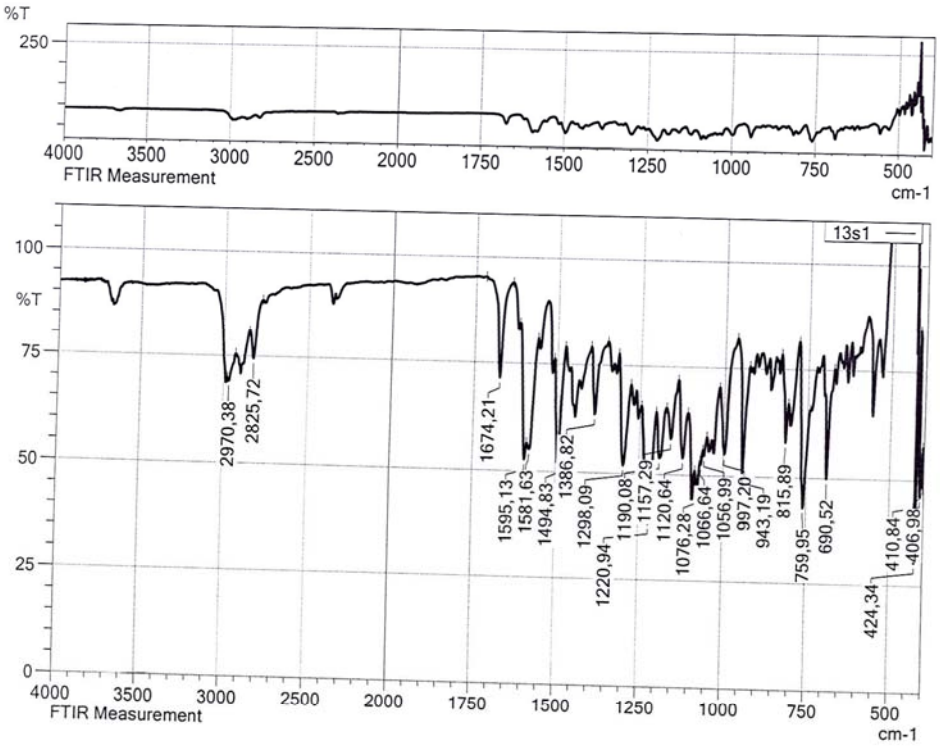
Elemental analiz: $C_{28}H_{28}N_2O_3$, Hesaplanan (%): C, 76.34; H, 6.41; N, 6.36. Bulunan (%): C, 76.33; H, 6.40; N, 6.35.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{28}H_{28}N_2O_3$ için Hesaplanan: 441.2173. Bulunan: 441.2178.

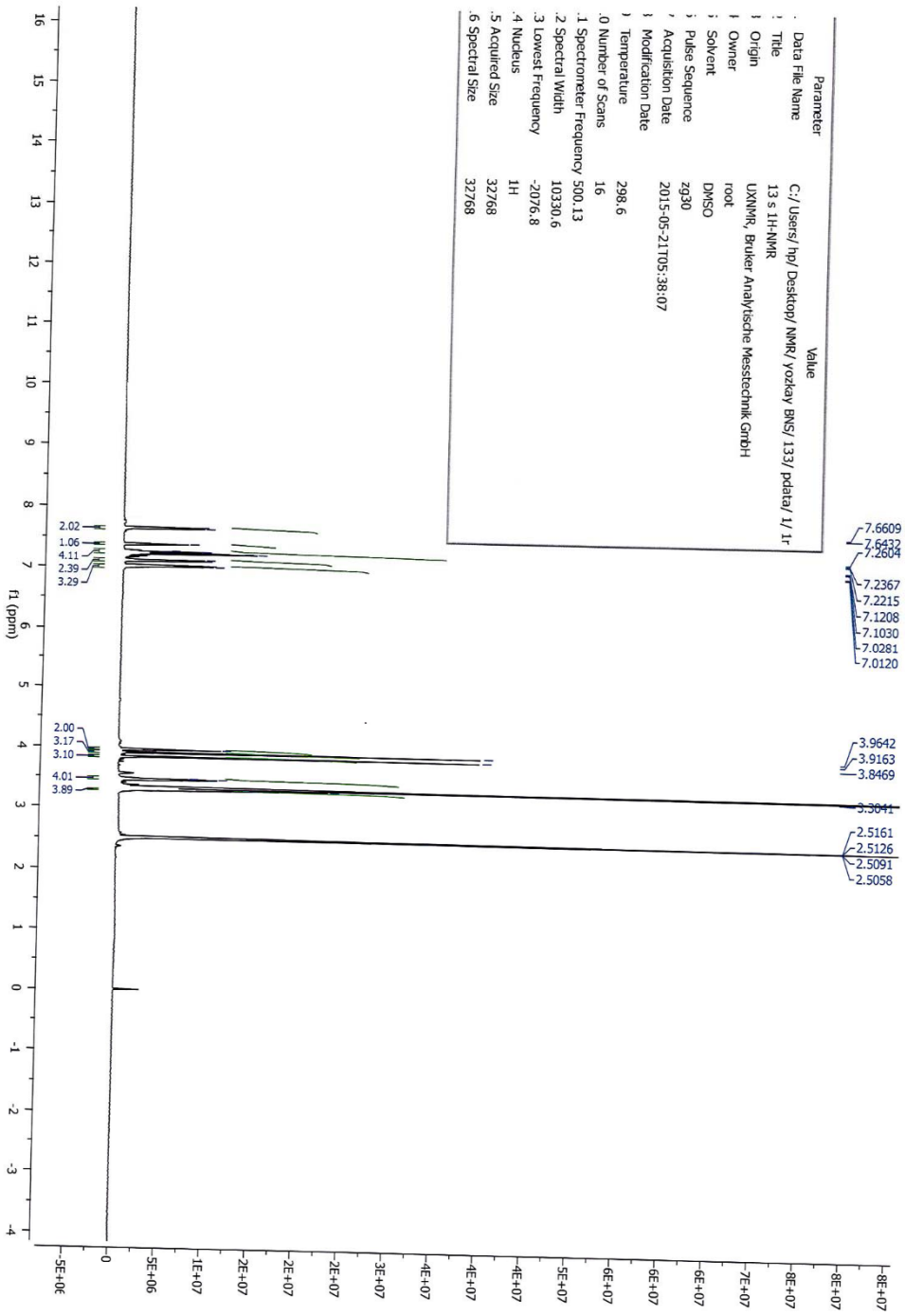
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

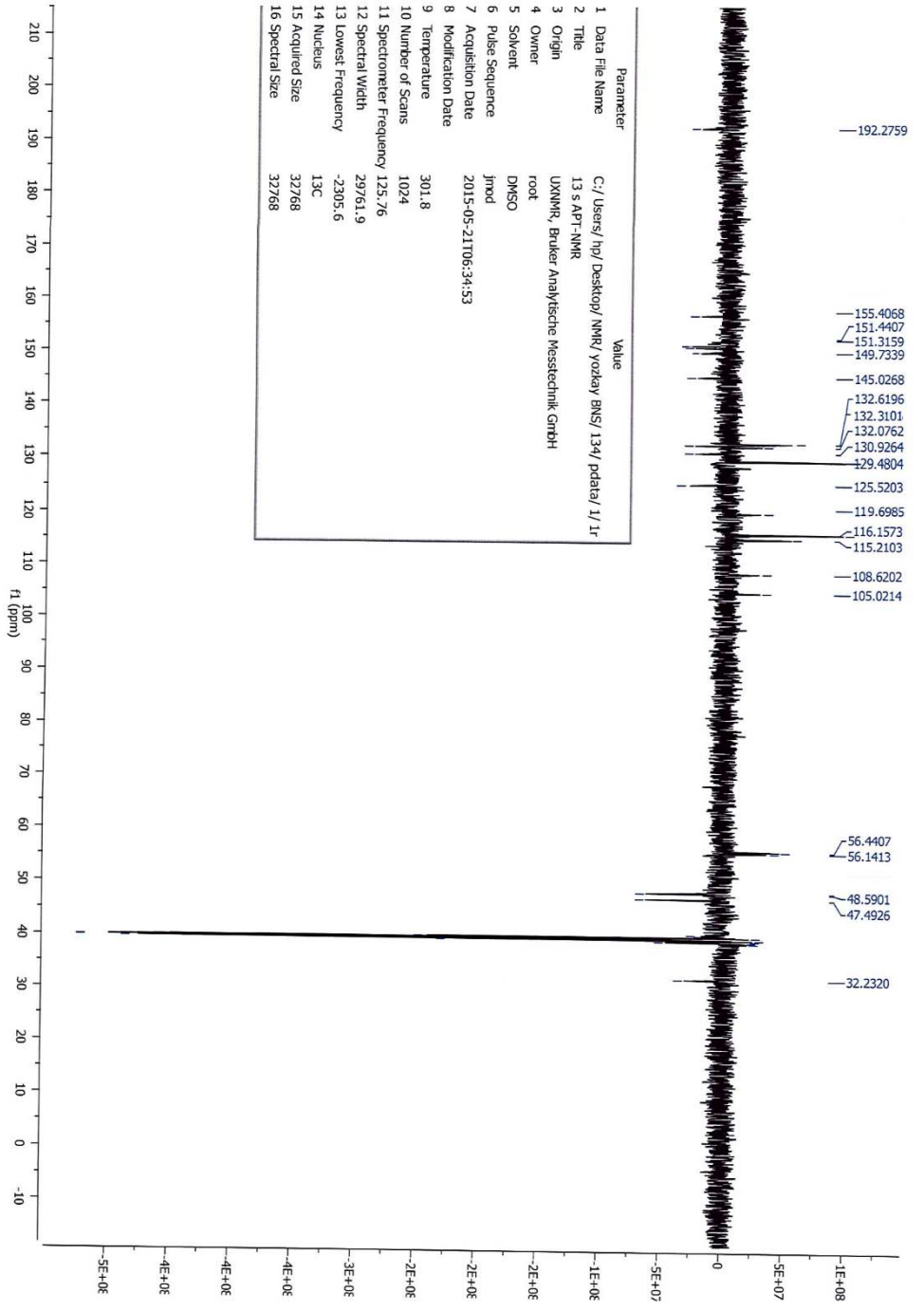
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 17:33:15
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13s1.ispd
Spectrum name	13s1
Sample name	Ni-13s
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



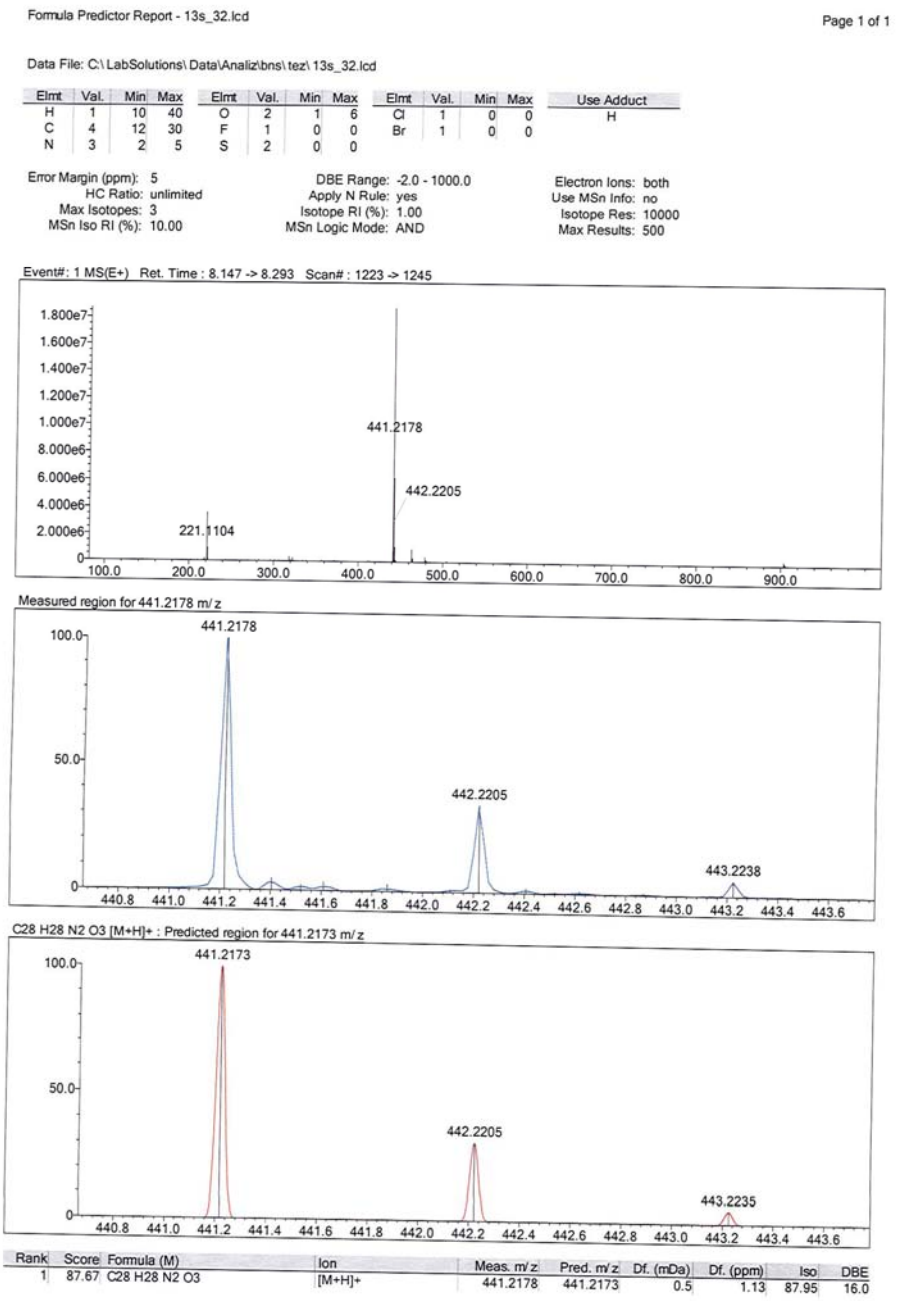
Şekil 190. Bileşik 32'ye Ait IR Spektrumu



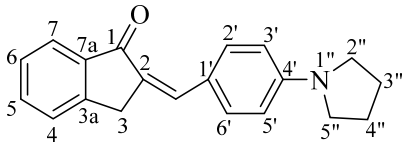
Şekil 191. Bileşik 32'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 192. Bileşik 32'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu

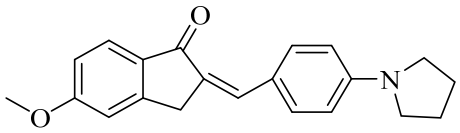


Şekil 193. Bileşik 32'ye Ait Kütle Spektrumu



Şekil 194. 33-35 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı

2-(4-(Pirolidin-1-il)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (33)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 188 ˚C. Verim: %89.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1676 (C=O gerilim bandı), 1575-1521 (C=C gerilim bandı), 1182 (C-N gerilim bandı), 1056 (C-O gerilim bandı), 808 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.97-2.00(4H, m, $H_{3"}$+$H_{4"}$), 3.32-3.34 (4H, m, $H_{2"}$+$H_{5"}$),3.89 (3H, s, -OC<u>H</u>$_3$), 3.98 (2H, s, H_3), 6.65 (2H, d, *J*=8.80 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.01 (1H, dd, *J*=2.20 Hz ve *J*=8.45 Hz, H_4), 7.18 (1H, d, *J*=2.10 Hz, H_6), 7.37 (1H, s, =C<u>H</u>-), 7.59 (2H, d, *J*=8.75 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$), 7.68 (1H, d, *J*=8.40 Hz, H_7).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 25.41 (2C, $C_{3"}$+$C_{4"}$), 32.74 (1C, C_3), 47.72 (2C, $C_{2"}$+$C_{5"}$), 56.18 (1C, C_5-O<u>C</u>H_3), 110.63 (1C, C_6), 112.42 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 115.48 (1C, C_4), 122.35 (1C, $C_{1'}$), 125.39 (1C, C_7), 129.98 (1C, C_{7a}), 131.31 (1C, $C_{4'}$), 133.05 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 133.45 (1C, =<u>C</u>H-), 148.96 (1C, C_2), 152.75 (1C, C_{3a}), 164.80 (1C, C_5), 191.81 (1C, C_1).

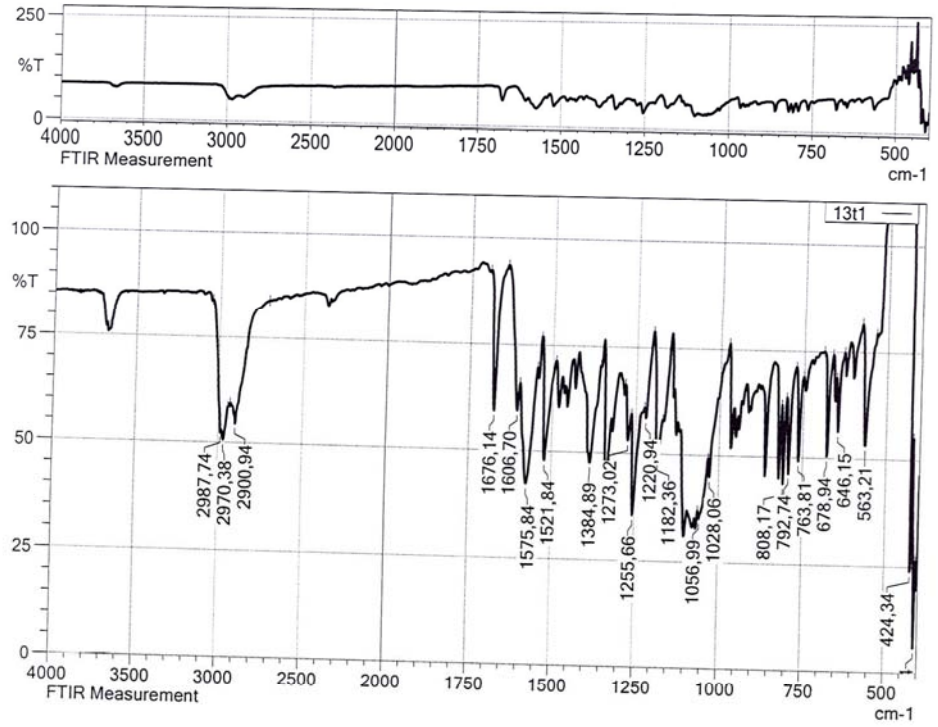
Elemental analiz: $C_{21}H_{21}NO_2$, Hesaplanan (%): C, 78.97; H, 6.63; N, 4.39. Bulunan (%): C, 78.98; H, 6.62; N, 4.38.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{21}H_{21}NO_2$ için Hesaplanan: 320.1645. Bulunan: 320.1646.

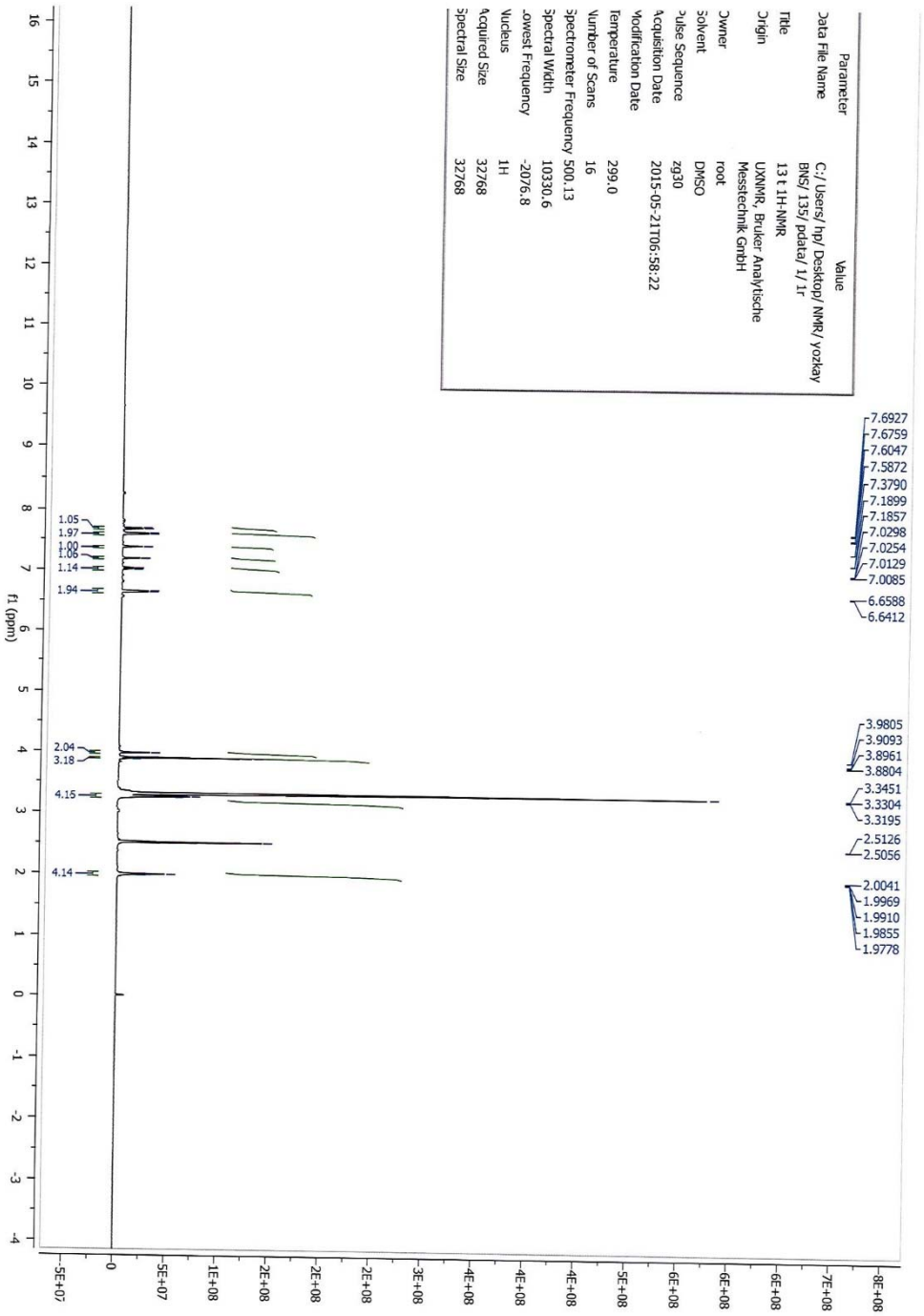
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

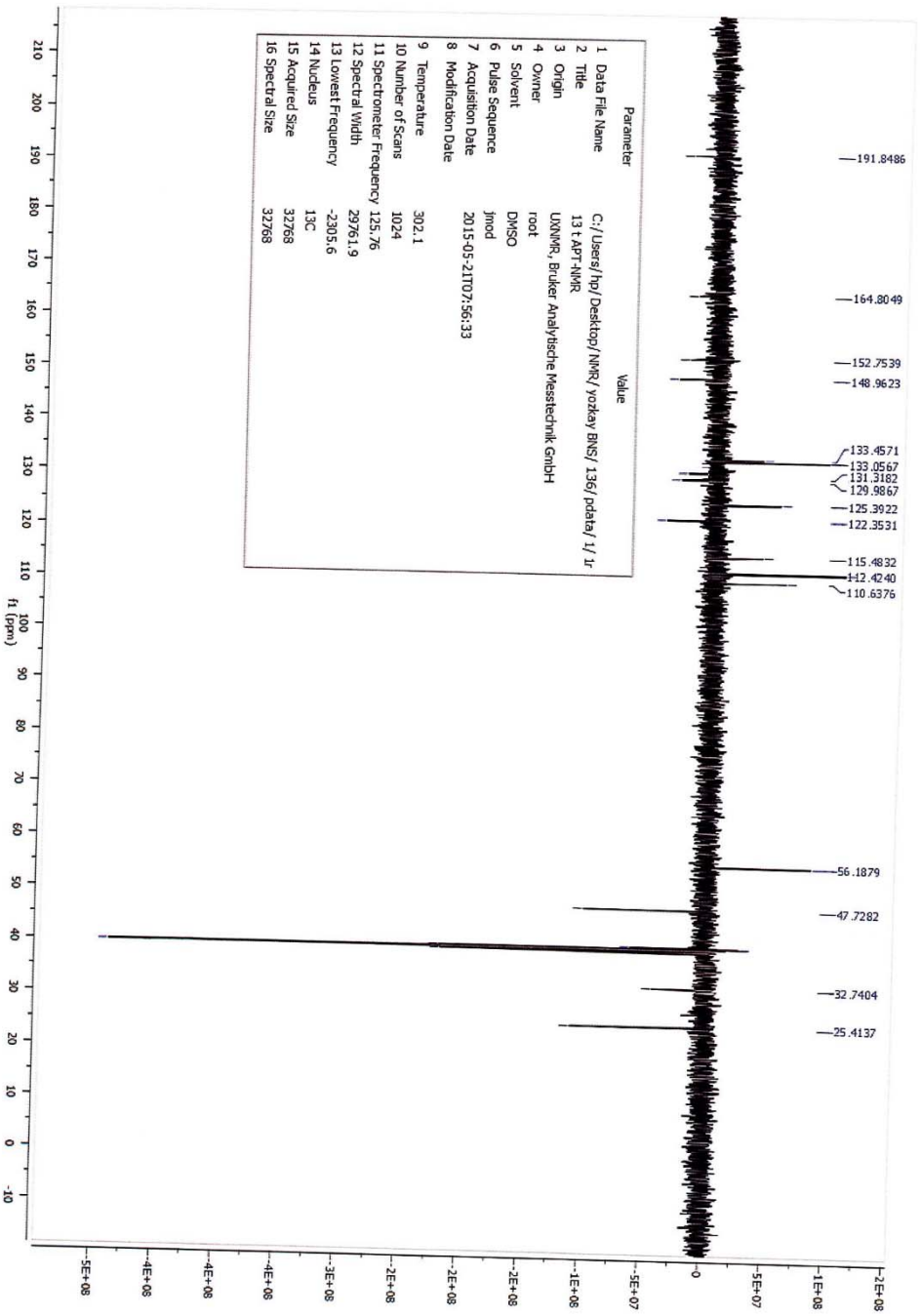
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 17:37:11
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13t1.ispd
Spectrum name	13t1
Sample name	Ni-13t
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



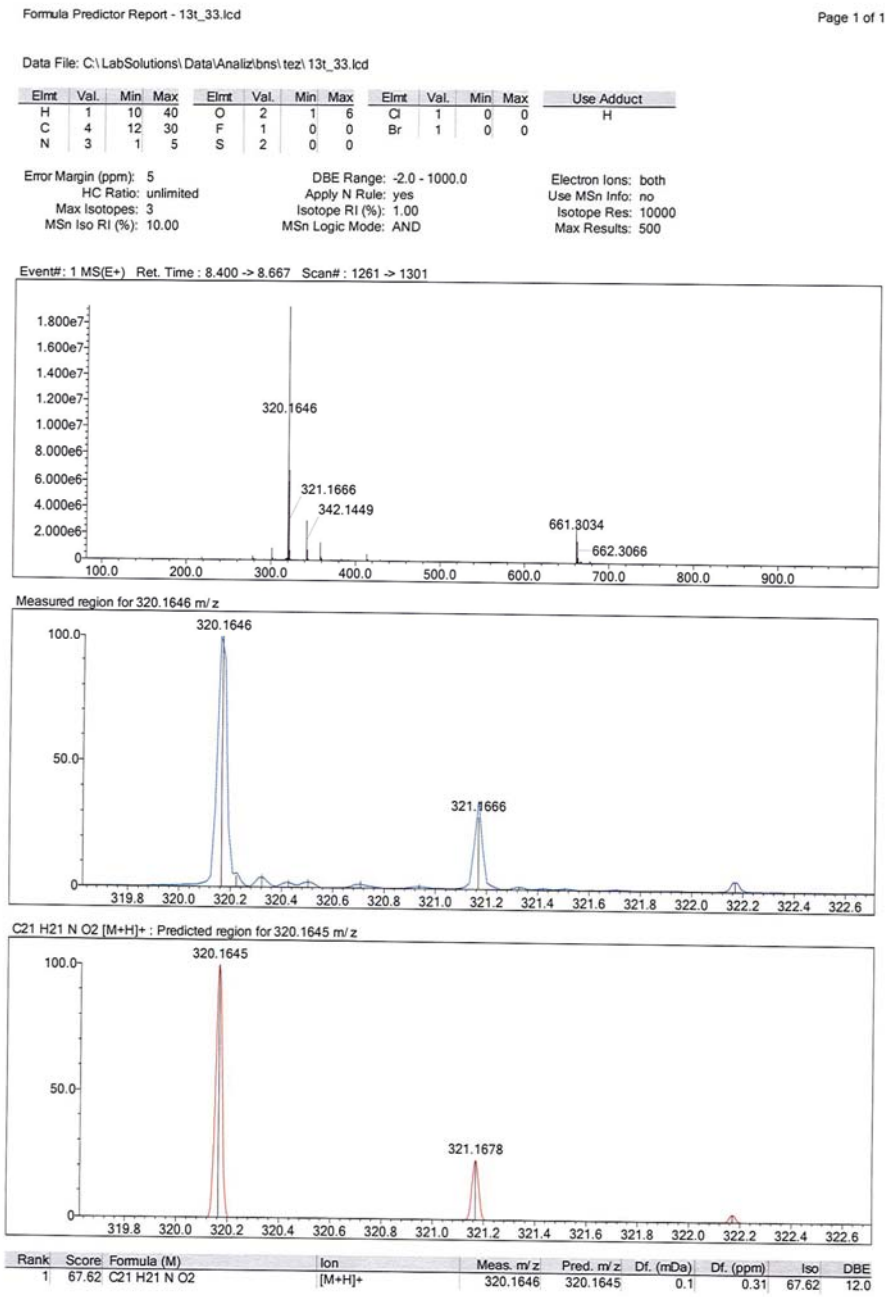
Şekil 195. Bileşik 33'e Ait IR Spektrumu



Şekil 196. Bileşik 33'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

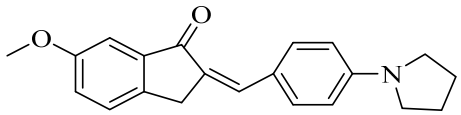


Şekil 197. Bileşik 33'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 198. Bileşik 33'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(Pirolidin-1-il)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (34)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 178.7 ˚C. Verim: %88.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1676 (C=O gerilim bandı), 1587-1521 (C=C gerilim bandı), 1186 (C-N gerilim bandı), 1095 (C-O gerilim bandı), 812 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.98-199 (4H, m, $H_{3"}$+$H_{4"}$), 3.29-3.33 (4H, m, $H_{2"}$+$H_{5"}$),3.84 (3H, s, -OC$\underline{H}_3$), 3.93 (2H, s, H_3), 6.64 (2H, d, *J*=8.80 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.22 (1H, d, *J*=2.40 Hz, H_5), 7.24-7.26 (1H, dd, *J*=2.55 Hz ve *J*=7.75 Hz, H_7), 7.45 (1H, s, =C$\underline{H}$-), 7.56 (1H, d, *J*=8.30 Hz, H_4), 7.61 (2H, d, *J*=8.75 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 25.40 (2C, $C_{3"}$+$C_{4"}$), 31.97 (1C, C_3), 47.73 (2C, $C_{2"}$+$C_{5"}$), 55.94 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 105.92 (1C, C_7), 112.45 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 122.21 (1C, $C_{1'}$), 122.79 (1C, C_5), 127.74 (1C, C_4), 130.20 (1C, $C_{4'}$), 133.33 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 134.87 (1C, =$\underline{C}$H-), 139.86 (1C, C_2), 142.37 (1C, C_{3a}), 129.98 (1C, C_{7a}), 149.15 (1C, C_6), 193.11 (1C, C_1).

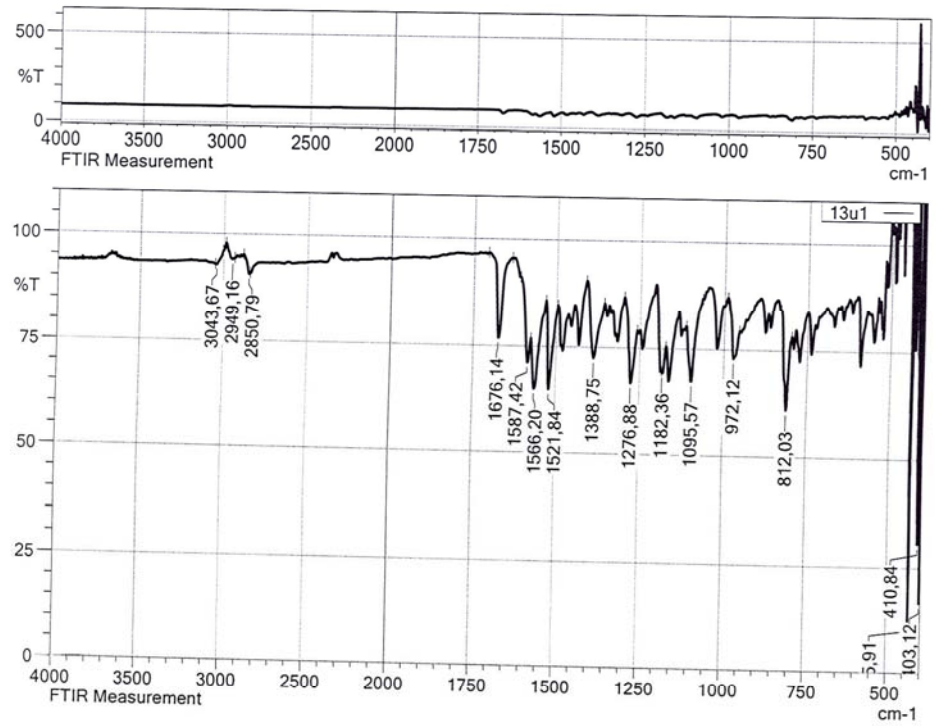
Elemental analiz: $C_{21}H_{21}NO_2$, Hesaplanan (%): C, 78.97; H, 6.63; N, 4.39. Bulunan (%): C, 78.99; H, 6.64; N, 4.40.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{21}H_{21}NO_2$ için Hesaplanan: 320.1645. Bulunan: 320.1644.

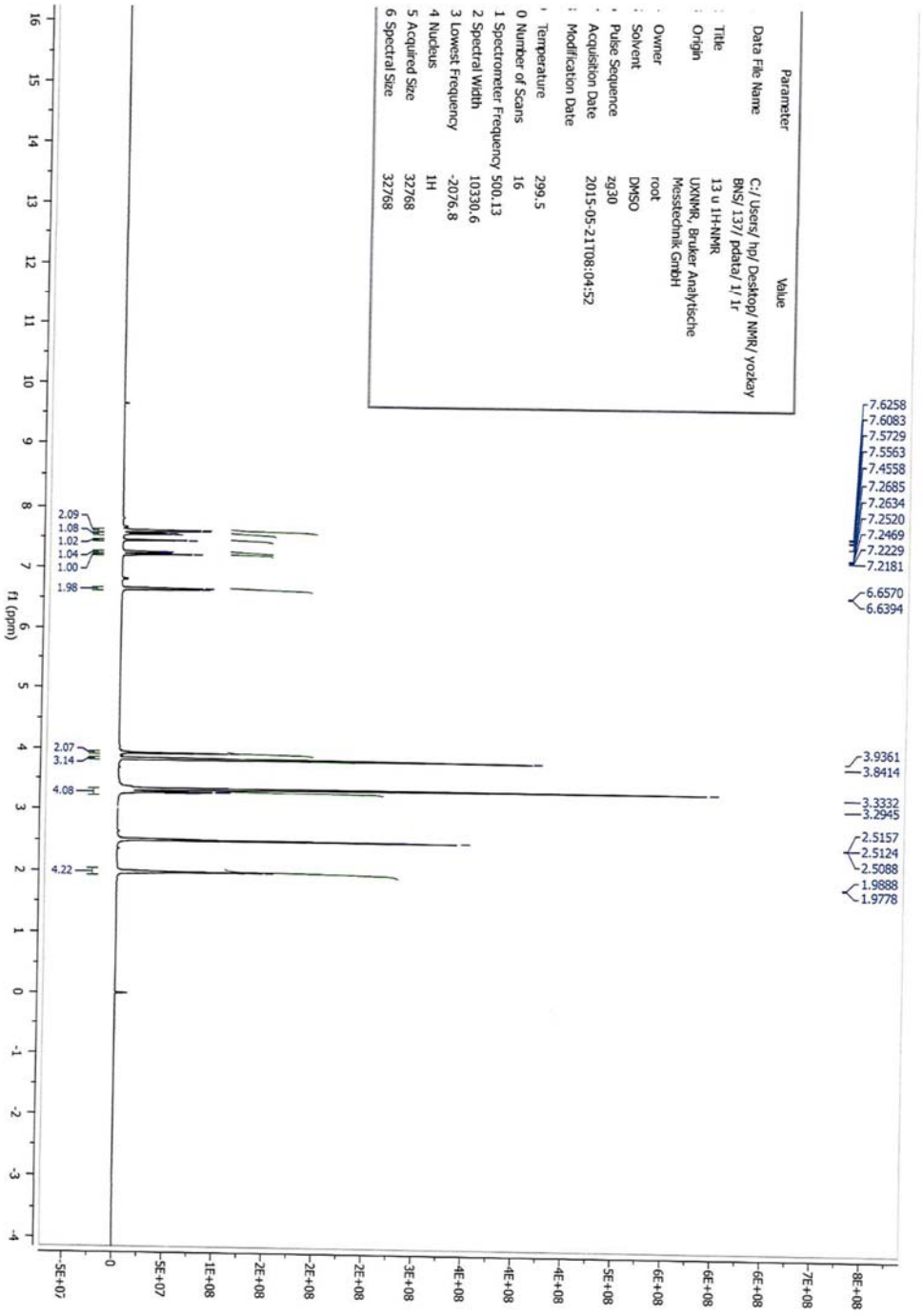
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

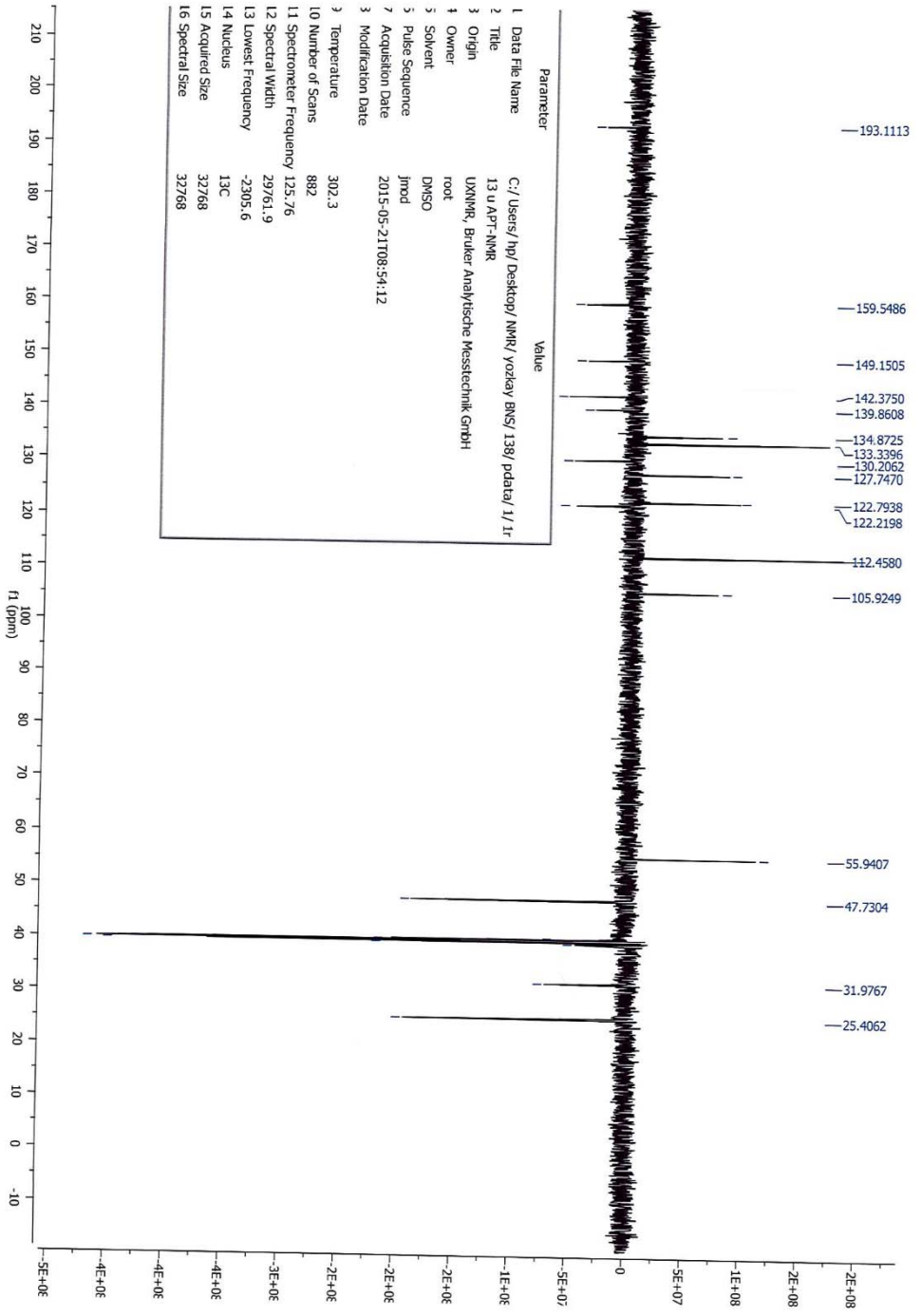
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 17:41:57
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13u1.ispd
Spectrum name	13u1
Sample name	Ni-13u
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



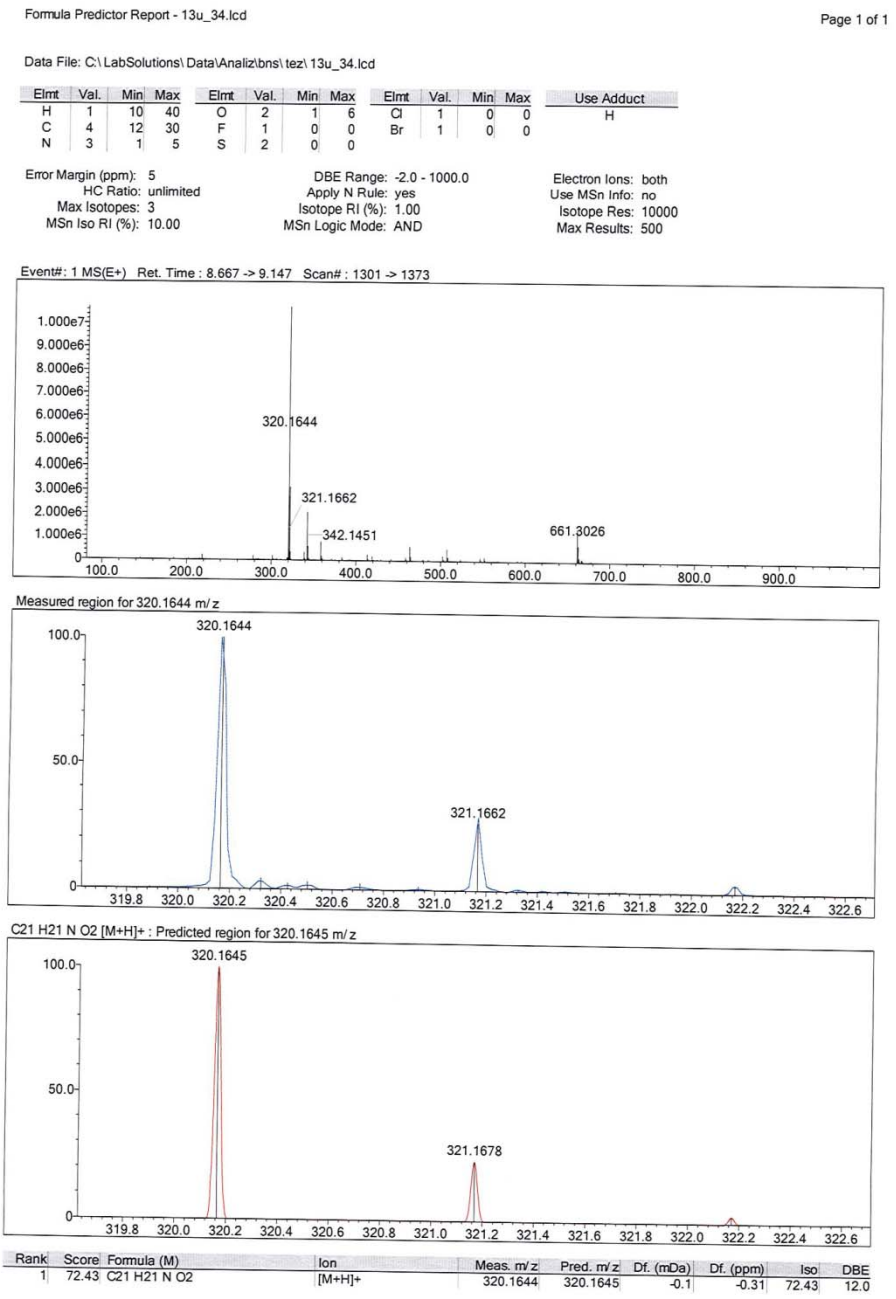
Şekil 199. Bileşik 34'e Ait IR Spektrumu



Şekil 200. Bileşik 34'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

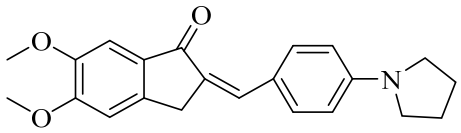


Şekil 201. Bileşik 34'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 202. Bileşik 34'e Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(Pirolidin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (35)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 209.8 ˚C. Verim: %84.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1672 (C=O gerilim bandı), 1573-1521 (C=C gerilim bandı), 1184 (C-N gerilim bandı), 1091 (C-O gerilim bandı), 812 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.97-2.00 (4H, m, $H_{3"}$+$H_{4"}$), 3.31-3.32 (4H, m, $H_{2"}$+$H_{5"}$), 3.84 (3H, s, C_5-OC<u>H</u>$_3$), 3.91 (5H, s, H_3 + C_6-OC<u>H</u>$_3$), 6.64 (2H, d, *J*=8.80 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.20 (2H, d, *J*=4.85 Hz, H_4+H_7), 7.35 (1H, s, =C<u>H</u>-), 7.58 (2H, d, *J*=8.75 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 25.41 (2C, $C_{3"}$+$C_{4"}$), 32.33 (1C, C_3), 47.72 (2C, $C_{2"}$+$C_{5"}$), 56.11 (1C, C_5-O<u>C</u>H$_3$), 6.40 (1C, C_6-O<u>C</u>H$_3$), 104.97 (1C, C_7), 108.59 (1C, C_4), 112.42 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 122.40 (1C, $C_{1'}$), 130.32 (1C, $C_{4'}$), 131.18 (1C, C_2), 132.91 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 132.95 (1C, =<u>C</u>H-), 144.70 (1C, C_{3a}), 148.90 (1C, C_{7a}), 151.04 (1C, C_6), 155.10 (1C, C_5), 192.15 (1C, C_1).

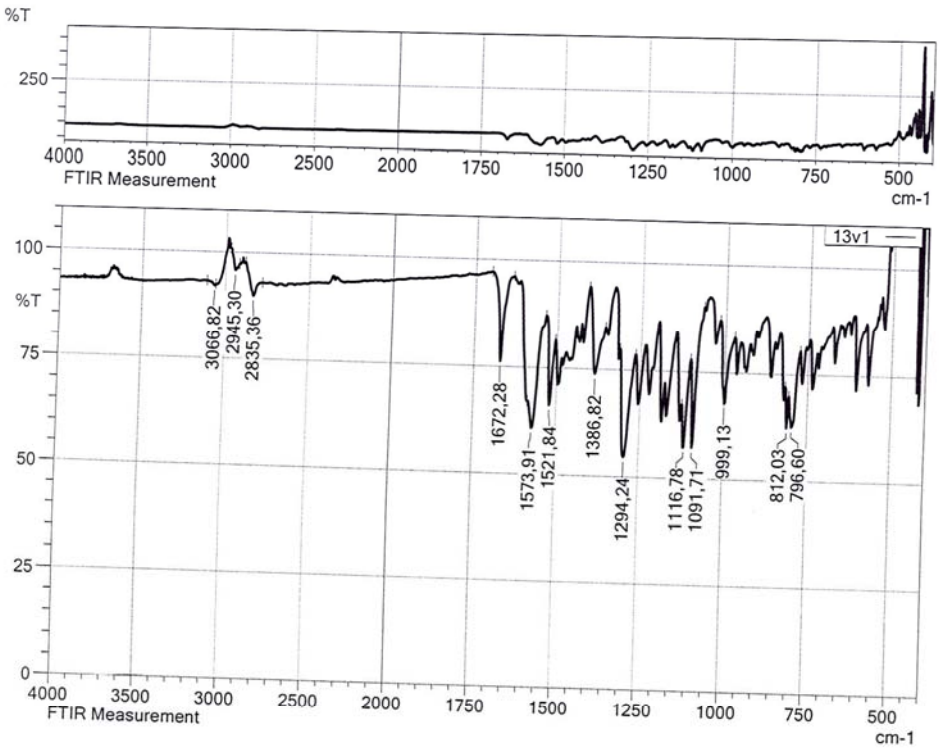
Elemental analiz: $C_{22}H_{23}NO_3$, Hesaplanan (%): C, 75.62; H, 6.63; N, 4.01. Bulunan (%): C, 75.61; H, 6.62; N, 4.00.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{22}H_{23}NO_3$ için Hesaplanan: 350.1751. Bulunan: 350.1748.

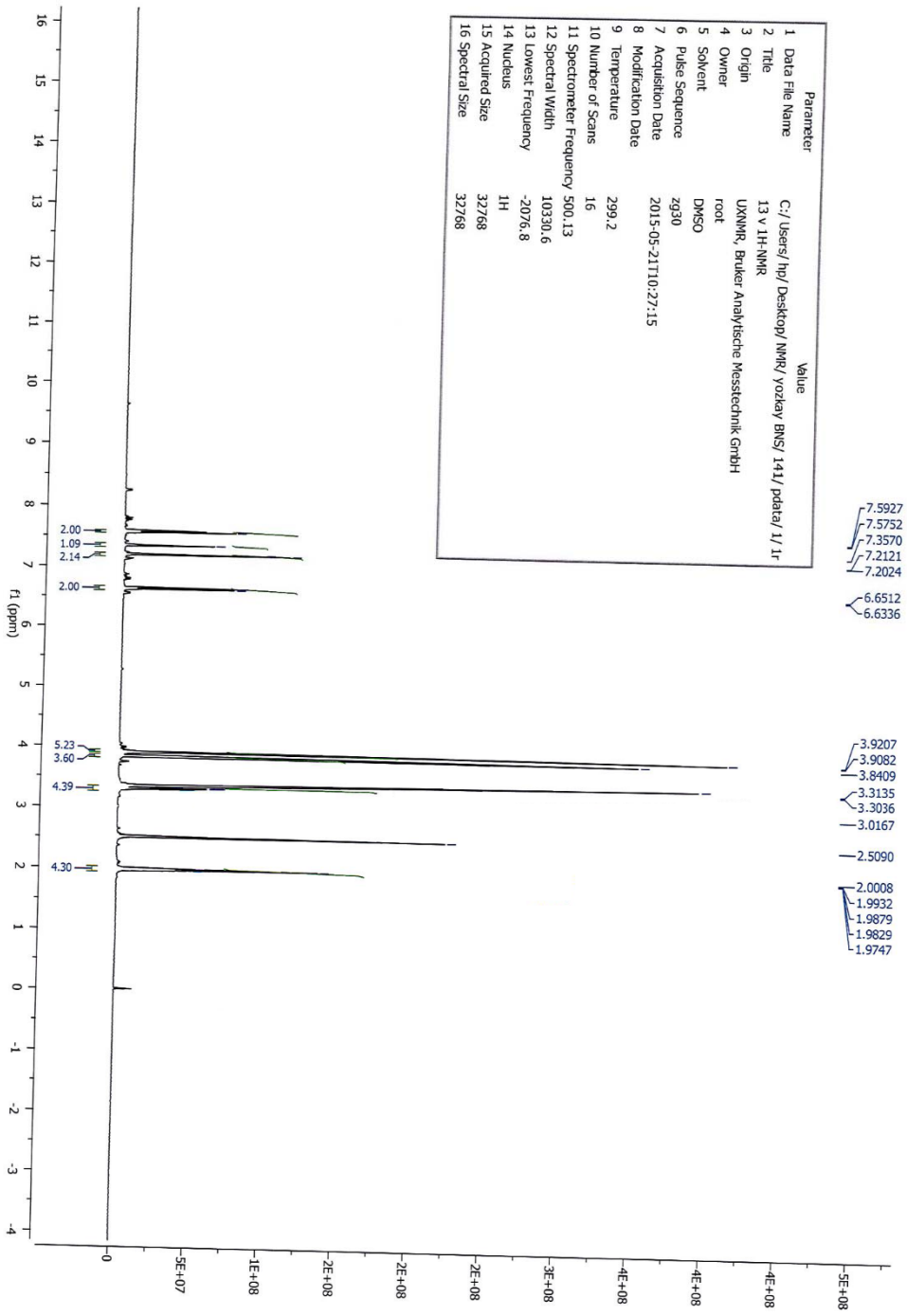
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

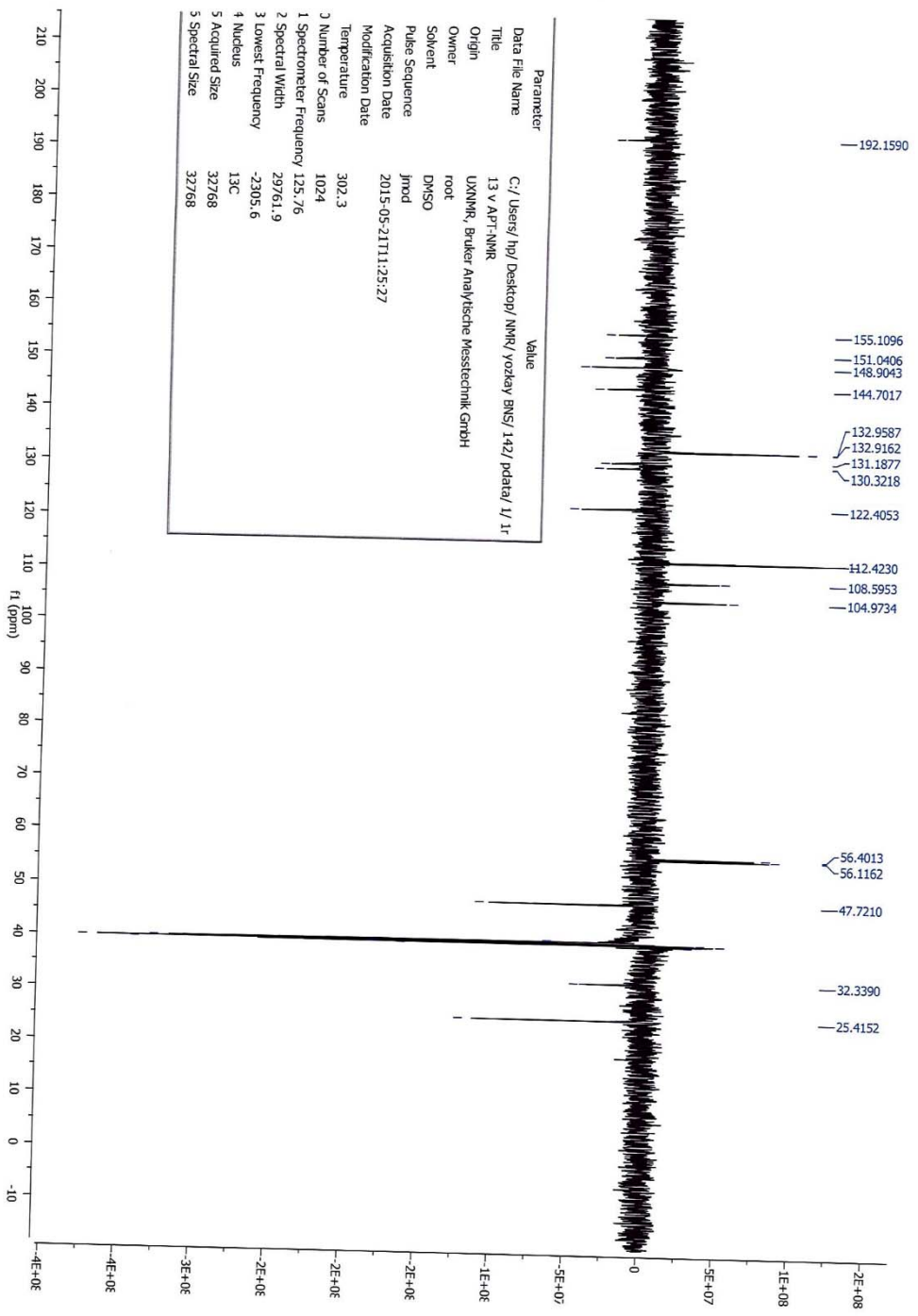
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 17:45:08
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13v1.ispd
Spectrum name	13v1
Sample name	Ni-13v
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



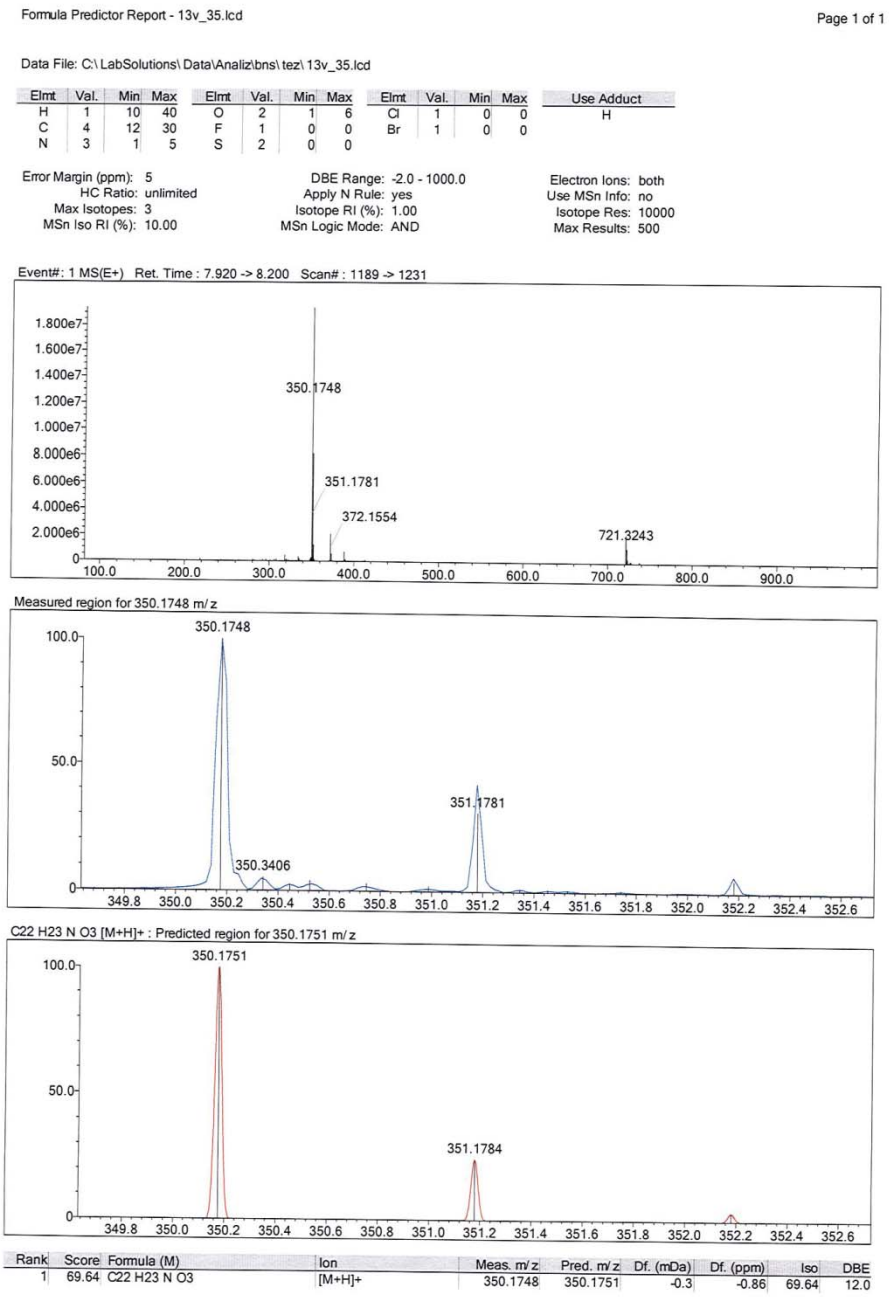
Şekil 203. Bileşik 35'e Ait IR Spektrumu



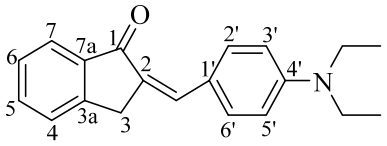
Şekil 204. Bileşik 35'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 205. Bileşik 35'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu

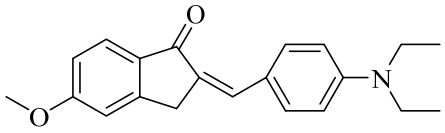


Şekil 206. Bileşik 35'e Ait Kütle Spektrumu



Şekil 207. 36-38 Nolu Bileşiklere Ait Genel Kimyasal Yapı

2-(4-(Dietilamino)benziliden)-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (36)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 270 ˚C. Verim: %87.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1680 (C=O gerilim bandı), 1593-1519 (C=C gerilim bandı), 1249 (C-N gerilim bandı), 1188 (C-O gerilim bandı), 812 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.14 (6H, t, *J*=7.00 Hz, 2x -N-CH_2-$C\underline{H}_3$), 3.41-3.45 (4H, m, 2x -N-$C\underline{H}_2$-CH_3), 3.83 (3H, s, -$OC\underline{H}_3$),3.98 (2H, s, H_3), 6.77 (2H, d, *J*=8.90 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.02 (1H, d, *J*=10.60 Hz, H_6), 7.18 (1H, s, =C$\underline{H}$-), 7.36 (1H, s, H_4), 7.58 (2H, d, *J*=8.85 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$), 7.68 (1H, d, *J*=8.45 Hz, H_7).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 12.94 (2C, 2x-CH_2-$\underline{C}H_3$), 32.62 (1C, C_3), 47.44 (2C, 2x-$\underline{C}H_2$-CH_3), 56.11 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 110.32 (1C, C_6), 114.89 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 115.46 (1C, C_4), 122.22 (1C, $C_{1'}$), 125.92 (1C, C_7), 131.13 (1C, C_{7a}), 131.84 (1C, $C_{4'}$), 132.53 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 132.65 (1C, =$\underline{C}$H-), 152.25 (1C, C_2), 152.91 (1C, C_{3a}), 165.02 (1C, C_5), 191.95 (1C, C_1).

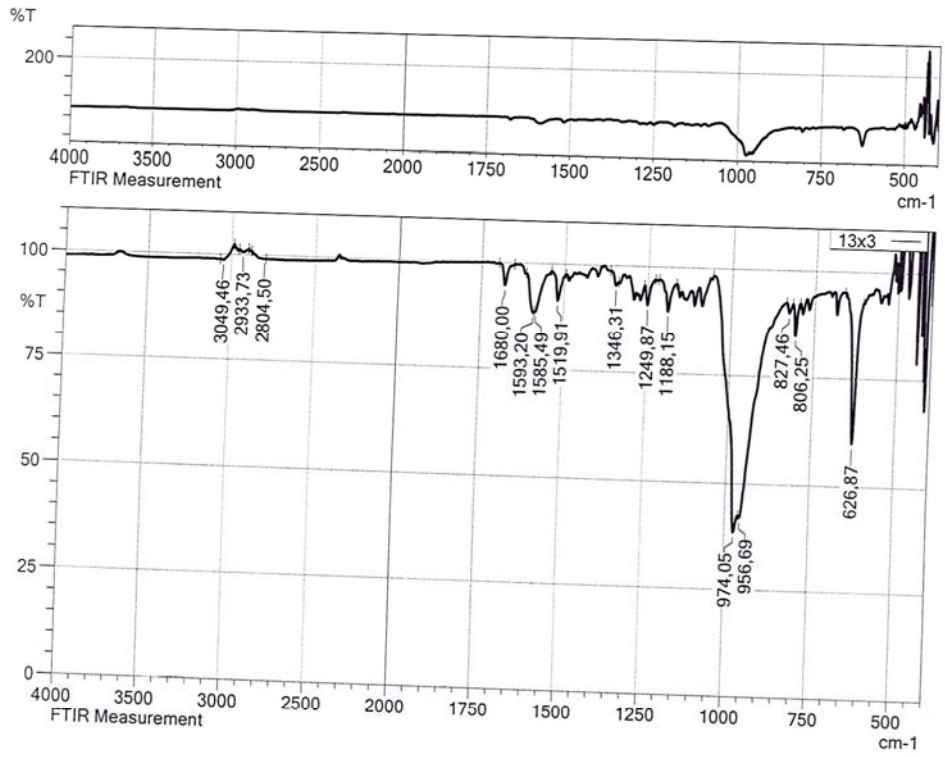
Elemental analiz: $C_{21}H_{23}NO_2$, Hesaplanan (%): C, 78.47; H, 7.21; N, 4.36. Bulunan (%): C, 78.46; H, 7.20; N, 4.35.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{21}H_{23}NO_2$ için Hesaplanan: 322.1802. Bulunan: 322.1798.

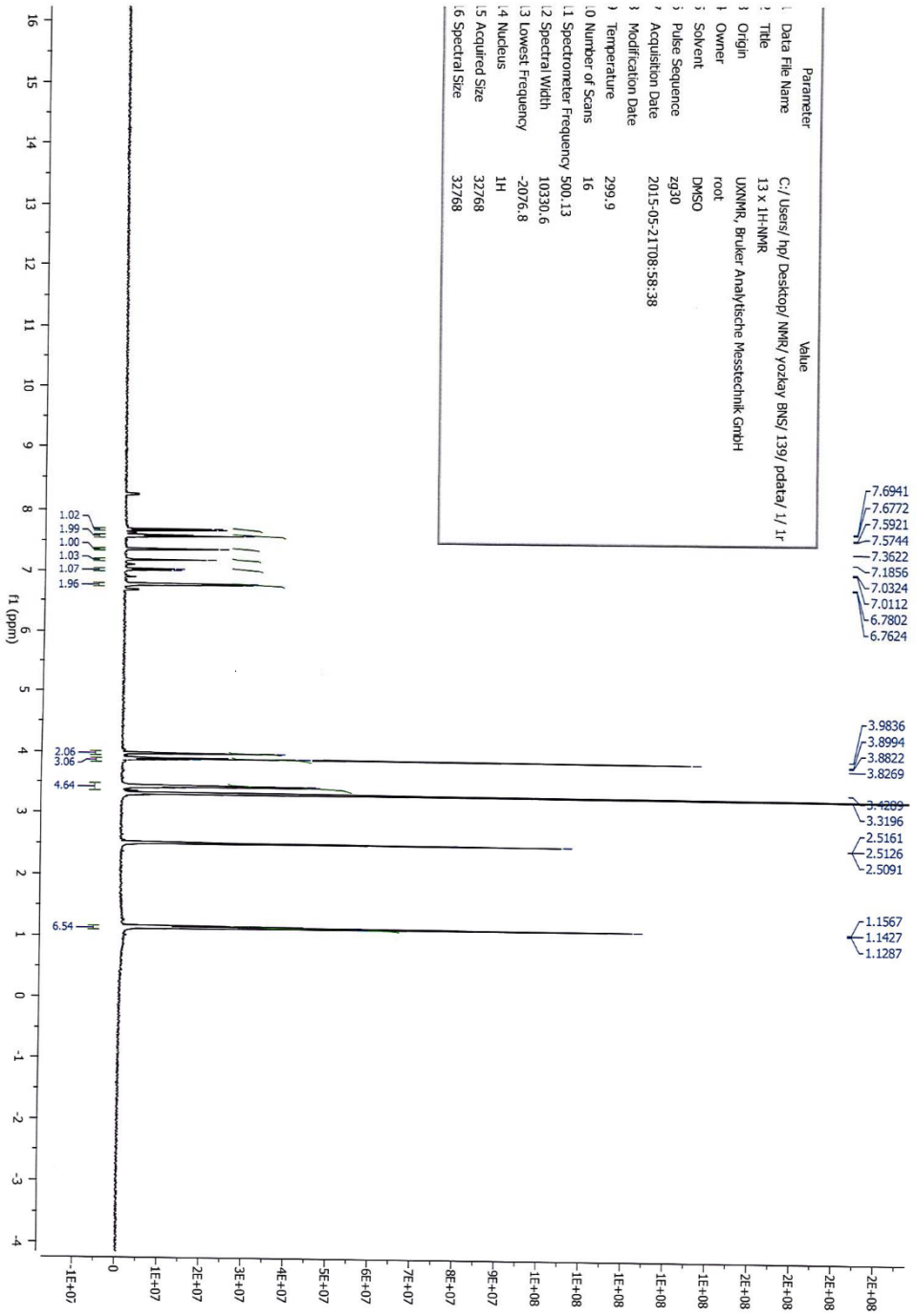
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

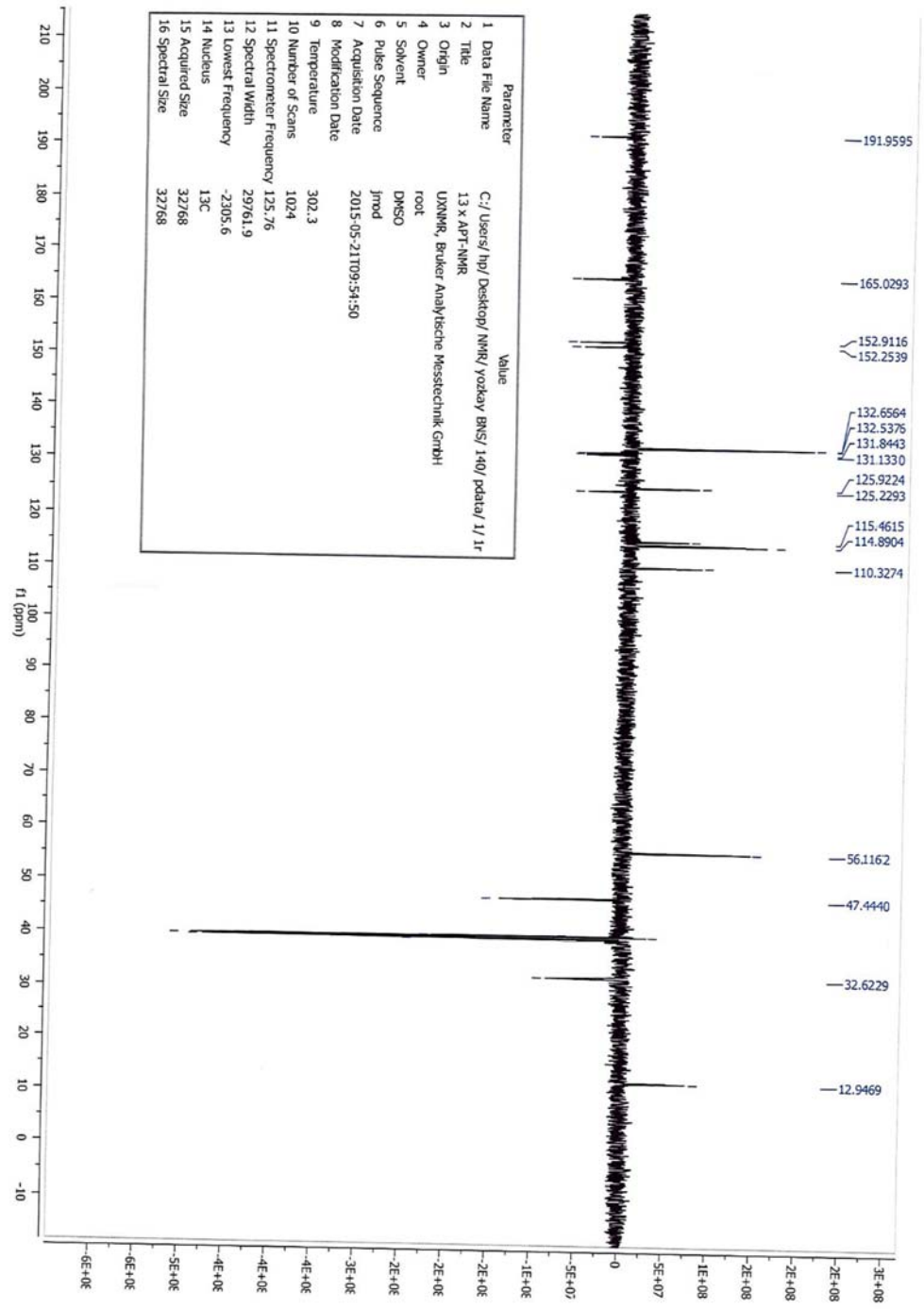
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 17:53:14
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13x3.ispd
Spectrum name	13x3
Sample name	Ni-13x
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



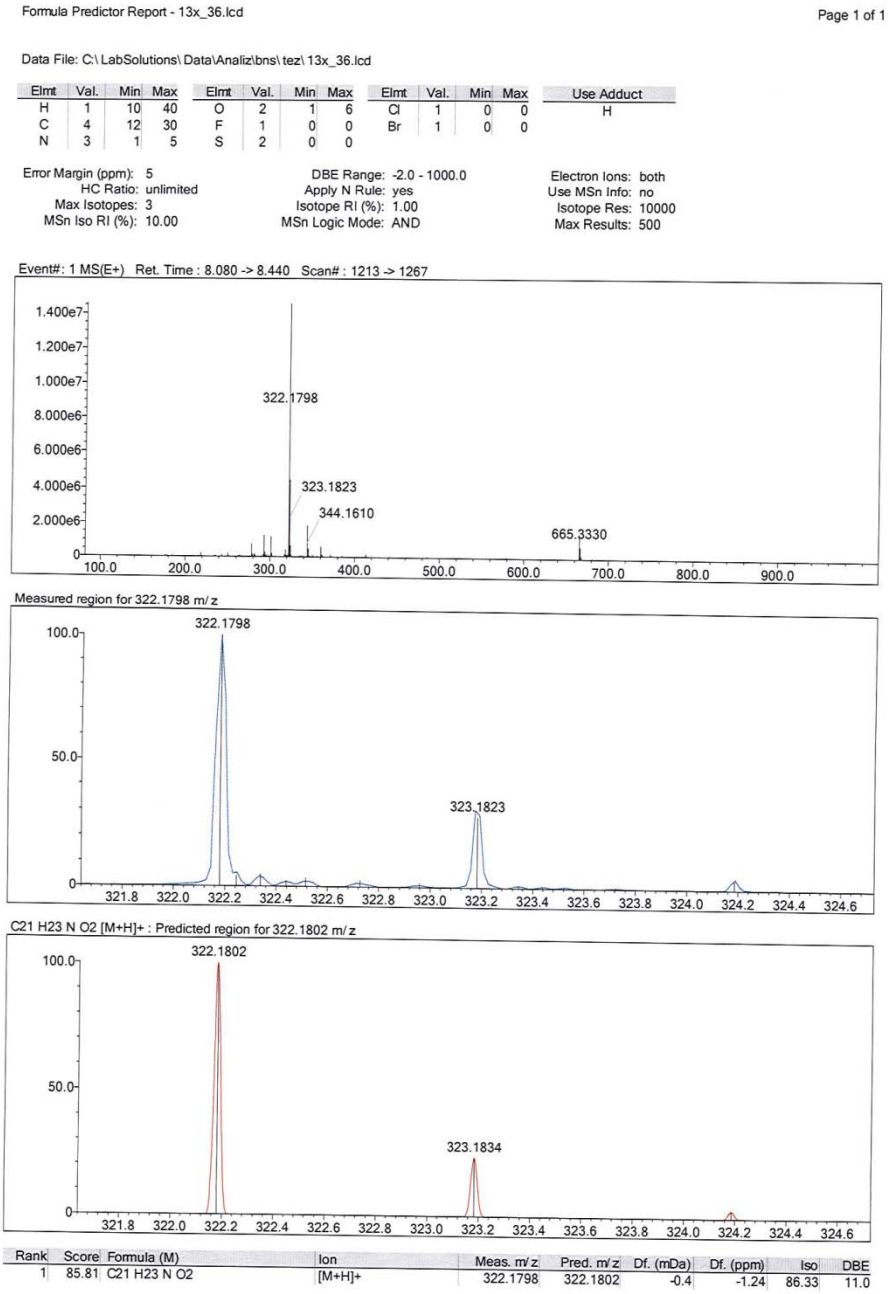
Şekil 208. Bileşik 36'ya Ait IR Spektrumu



Şekil 209. Bileşik 36'ya Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

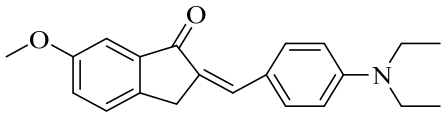


Şekil 210. Bileşik 36'ya Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 211. Bileşik 36'ya Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(Dietilamino)benziliden)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (37)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 137.4 ˚C. Verim: %83.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1678 (C=O gerilim bandı), 1589-1485 (C=C gerilim bandı), 1186 (C-O gerilim bandı), 1095 (C-N gerilim bandı), 810 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.14 (6H, t, *J*=7.00 Hz, 2x -N-CH_2-$C\underline{H}_3$), 3.41-3.45 (4H, m, 2x -N-$C\underline{H}_2$-CH_3), 3.84 (3H, s, -$OC\underline{H}_3$),3.94 (2H, s, H_3), 6.77 (2H, d, *J*=8.95 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.22 (1H, d, *J*=2.45 Hz, H_5), 7.25 (1H, dd, *J*=2.55 Hz ve *J*=8.30 Hz, H_7), 7.44 (1H, s, =C$\underline{H}$-), 7.56 (1H, d, *J*=8.30 Hz, H_4), 7.60 (2H, d, *J*=8.90 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 12.94 (2C, 2x-CH_2-$\underline{C}H_3$), 31.94 (1C, C_3), 44.27 (2C, 2x-$\underline{C}H_2$-CH_3), 55.94 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 105.93 (1C, C_7), 111.90 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 121.95 (1C, $C_{1'}$), 122.80 (1C, C_5), 127.75 (1C, C_4), 129.54 (1C, $C_{4'}$), 133.34 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 133.84 (1C, =$\underline{C}$H-), 139.87 (1C, C_2), 142.36 (1C, C_{3a}), 149.19 (1C, C_{7a}), 159.55 (1C, C_6), 193.13 (1C, C_1).

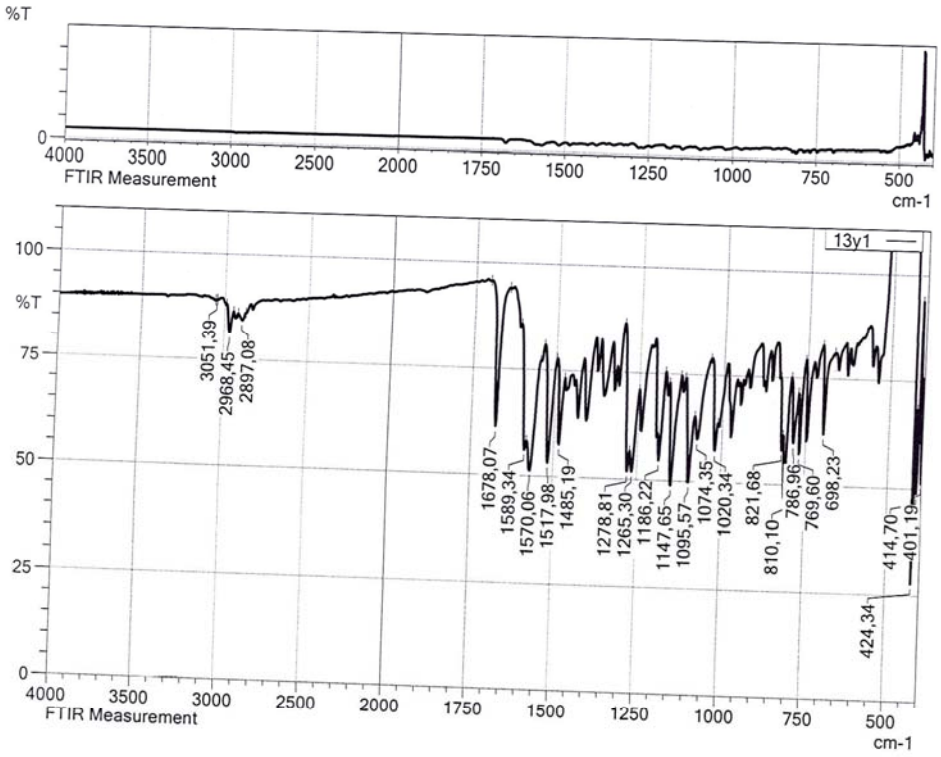
Elemental analiz: $C_{21}H_{23}NO_2$, Hesaplanan (%): C, 78.47; H, 7.21; N, 4.36. Bulunan (%): C, 78.48; H, 7.22; N, 4.37.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{21}H_{23}NO_2$ için Hesaplanan: 322.1802. Bulunan: 322.1797.

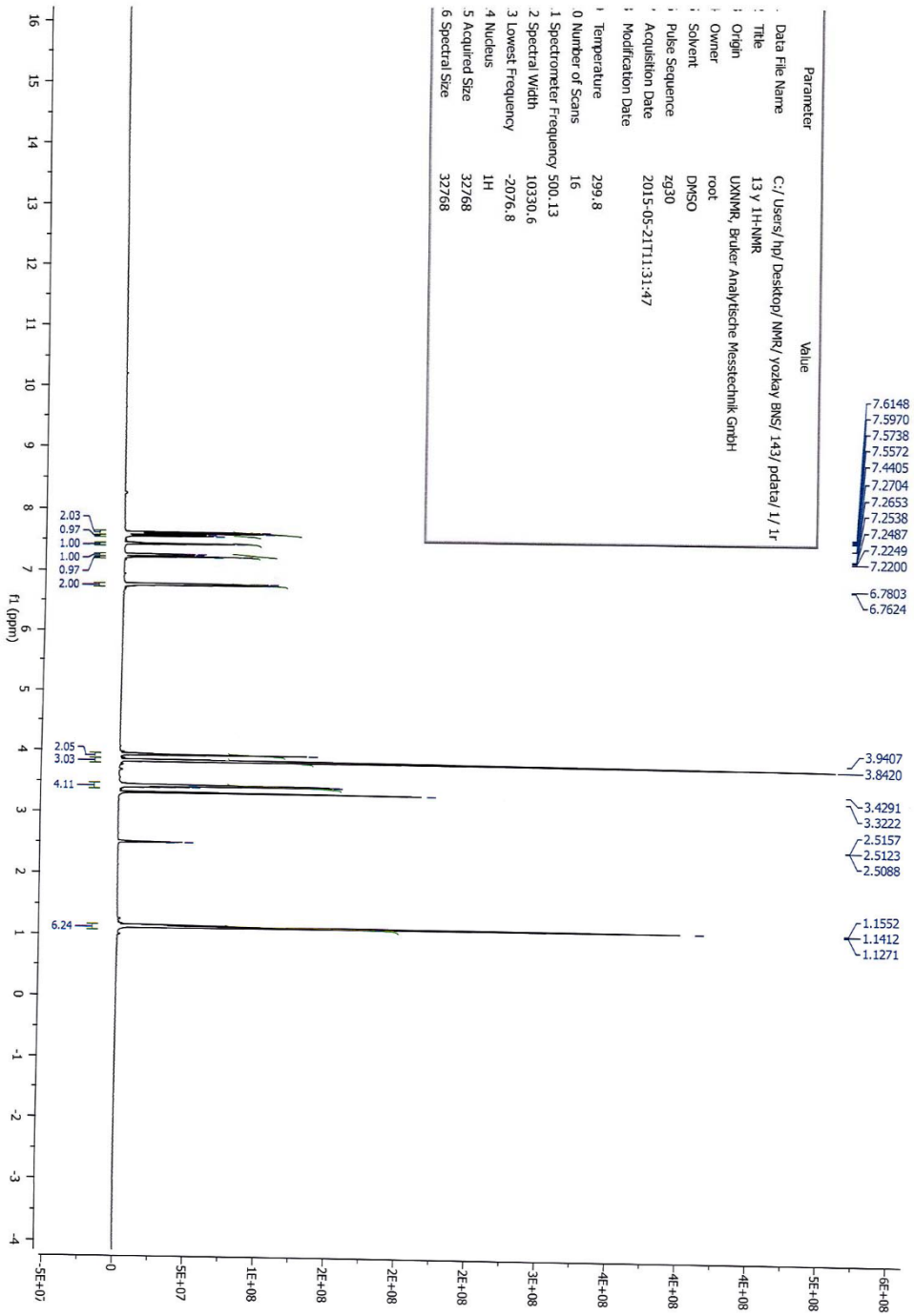
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

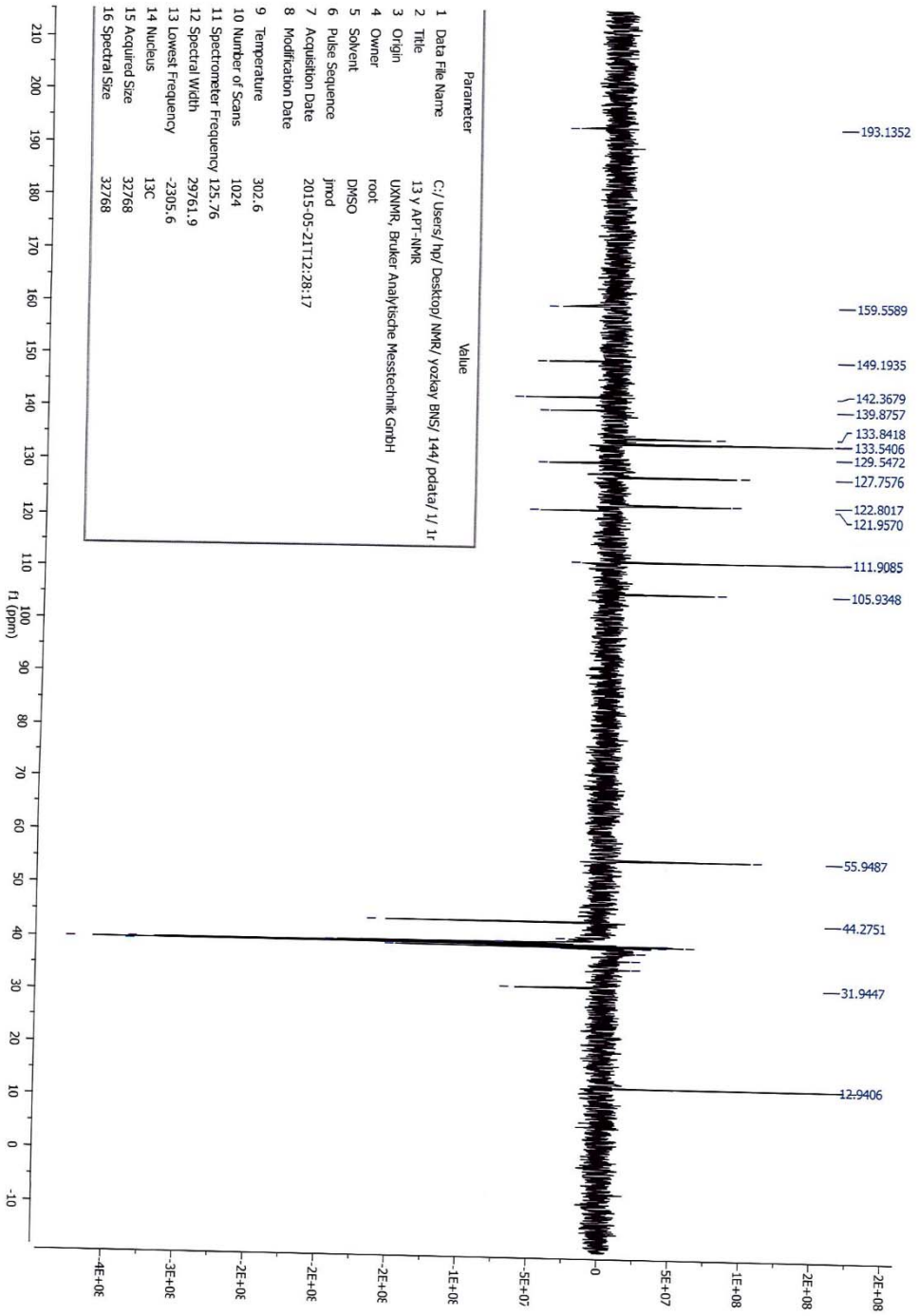
Item	Value
Acquired Date&Time	24.10.2015 17:55:59
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13y1.ispd
Spectrum name	13y1
Sample name	Ni-13y
Sample ID	
Option	
Comment	FTIR Measurement
No. of Scans	20
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



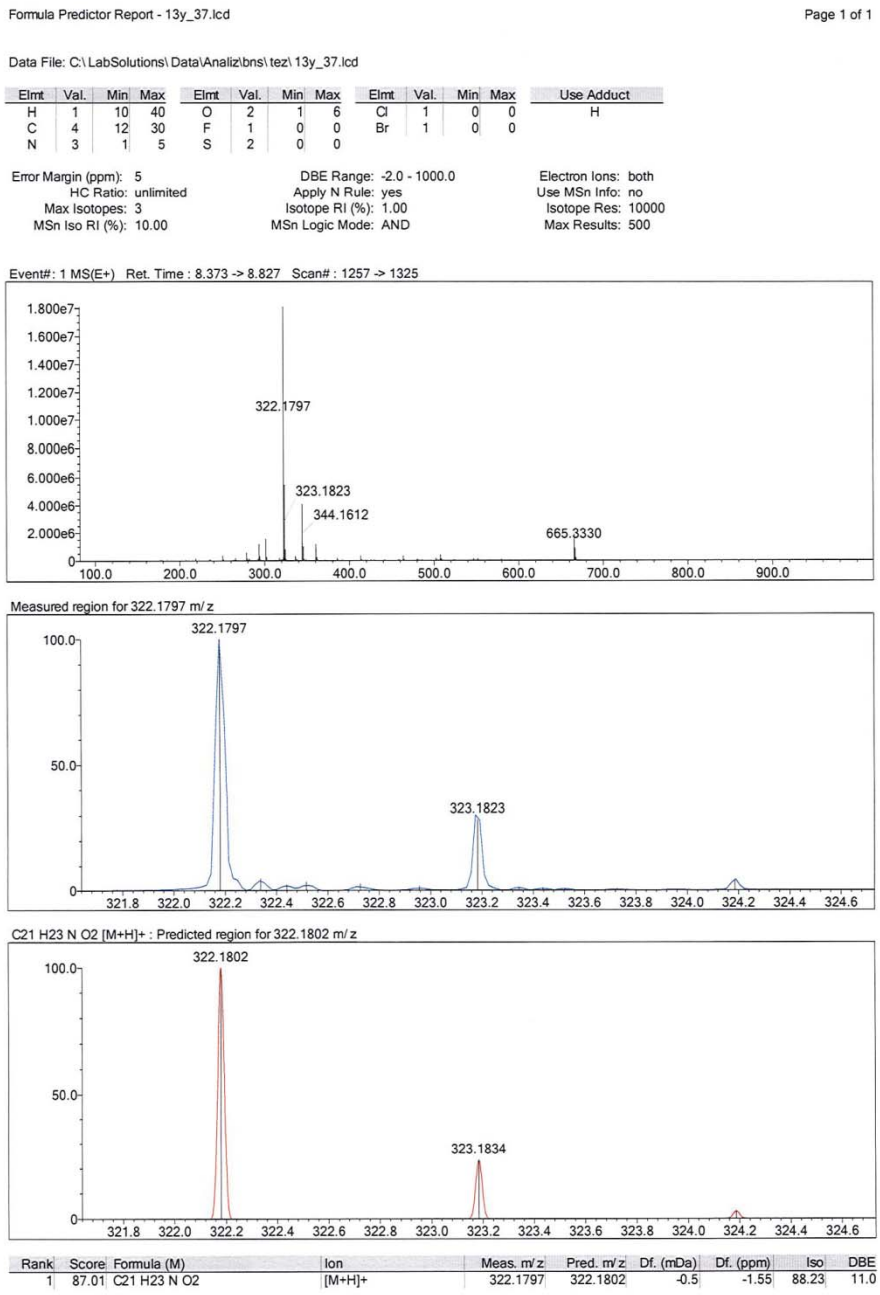
Şekil 212. Bileşik 37'ye Ait IR Spektrumu



Şekil 213. Bileşik 37'ye Ait ^{1}H-NMR Spektrumu

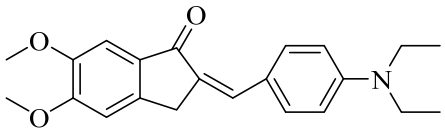


Şekil 214. Bileşik 37'ye Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu



Şekil 215. Bileşik 37'ye Ait Kütle Spektrumu

2-(4-(Dietilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (38)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 179.3 ˚C. Verim: %89.

IR (ATR) V_{maks}(cm^{-1}): 1668 (C=O gerilim bandı), 1573-1460 (C=C gerilim bandı), 1120 (C-O gerilim bandı), 1076 (C-N gerilim bandı), 813 (1,4-Disübstitüe gerilim bandı).

^{1}H-NMR (500 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 1.14 (6H, t, *J*=7.00 Hz, 2x -N-CH_2-$C\underline{H}_3$), 3.40-3.44 (4H, m, 2x -N-$C\underline{H}_2$-CH_3), 3.84 (3H, s, C_5-$OC\underline{H}_3$), 3.90 (5H, s, C_6-$OC\underline{H}_3$+H_3), 6.76 (2H, d, *J*=8.90 Hz, $H_{3'}$+$H_{5'}$), 7.20 (2H, d, *J*=1.75 Hz, =C$\underline{H}$-+H_4), 7.34 (1H, s, H_7), 7.56 (2H, d, *J*=8.90 Hz, $H_{2'}$+$H_{6'}$).

^{13}C-APT NMR (125 MHz) (DMSO-d_6) δ (ppm): 12.94 (2C, 2x-CH_2-$\underline{C}H_3$), 32.29 (1C, C_3), 44.22 (2C, 2x-$\underline{C}H_2$-CH_3), 56.11 (1C, C_5-O$\underline{C}H_3$), 56.40 (1C, C_6-O$\underline{C}H_3$), 104.97 (1C, C_7), 108.59 (1C, C_4), 111.88 (2C, $C_{3'}$+$C_{5'}$), 122.13 (1C, $C_{1'}$), 130.35 (1C, $C_{4'}$), 131.20 (1C, C_2), 132.76 (1C, =$\underline{C}$H-), 133.15 (2C, $C_{2'}$+$C_{6'}$), 144.68 (1C, C_{3a}), 148.42 (1C, C_{7a}), 148.89 (1C, C_6), 155.12 (1C, C_5), 192.17 (1C, C_1).

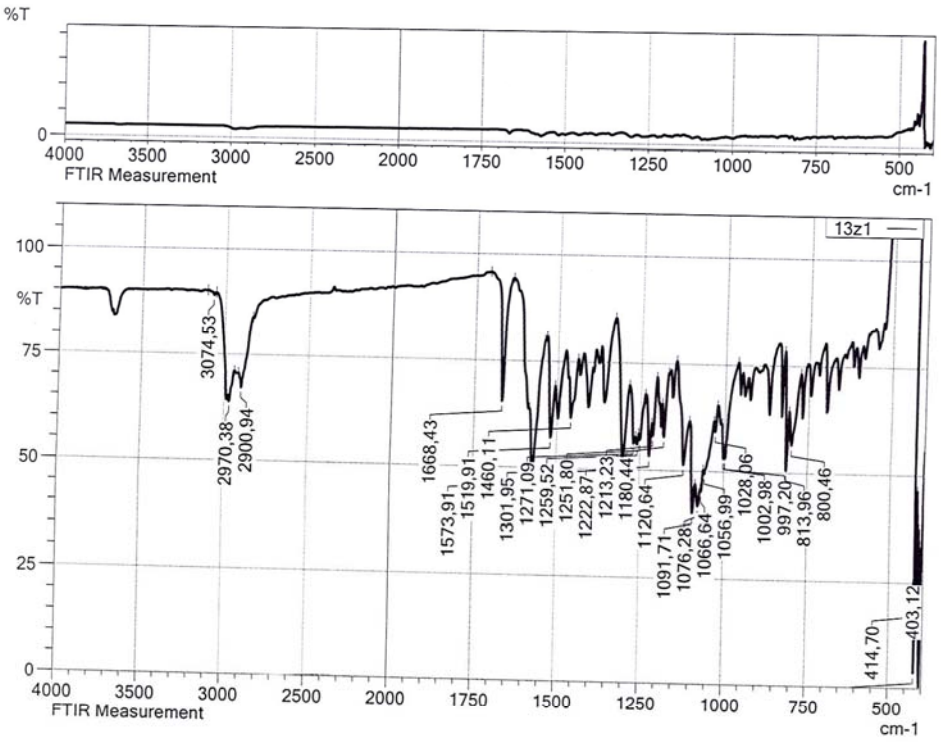
Elemental analiz: $C_{22}H_{25}NO_3$, Hesaplanan (%): C, 75.19; H, 7.17; N, 3.99. Bulunan (%): C, 75.20; H, 7.16; N, 4.00.

HRMS (ESI) $(M+H)^+$ (m/z):$C_{22}H_{25}NO_3$ için Hesaplanan: 352.1907. Bulunan: 352.1911.

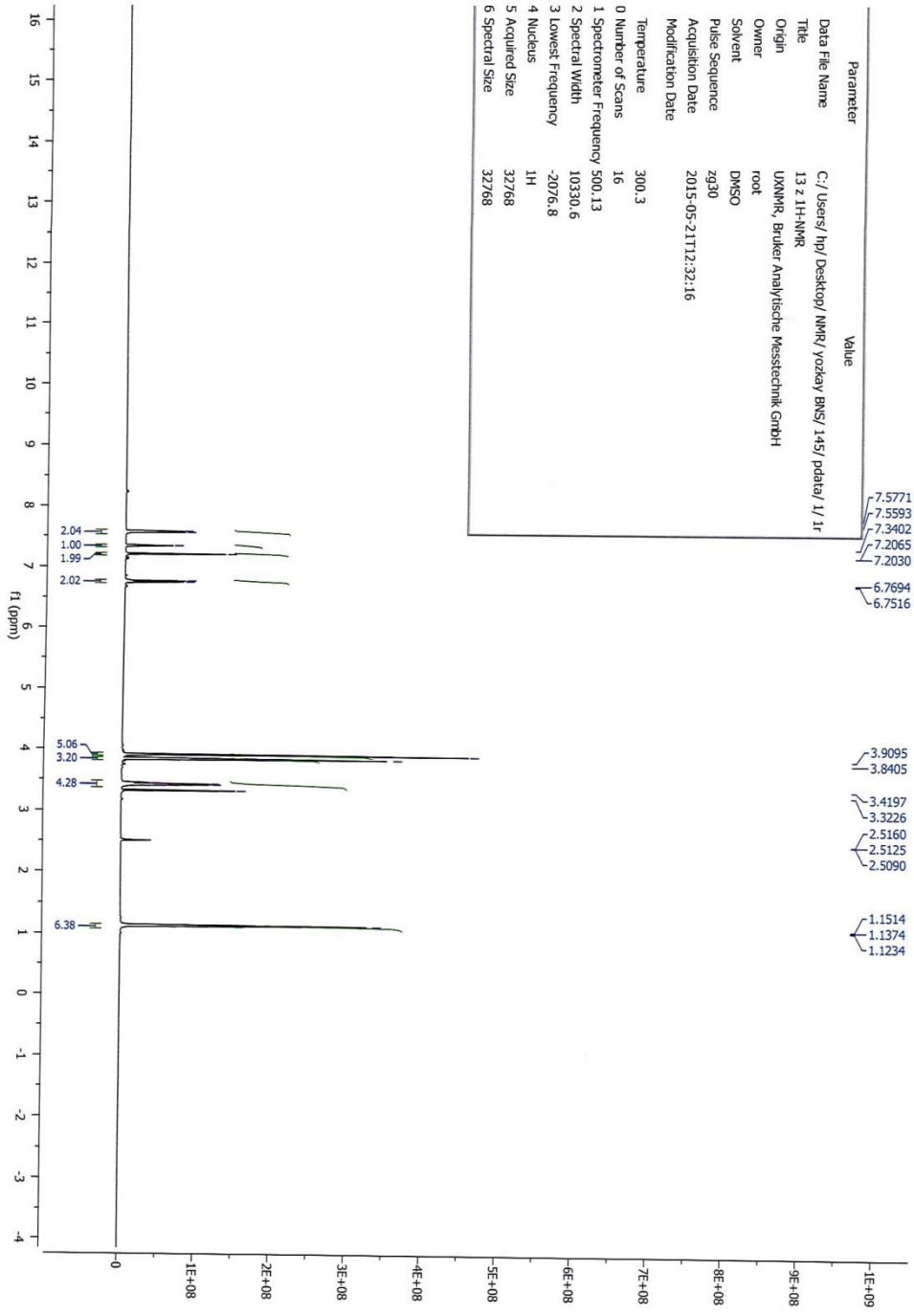
DOPNA-LAB

IR AFFINITY-1S

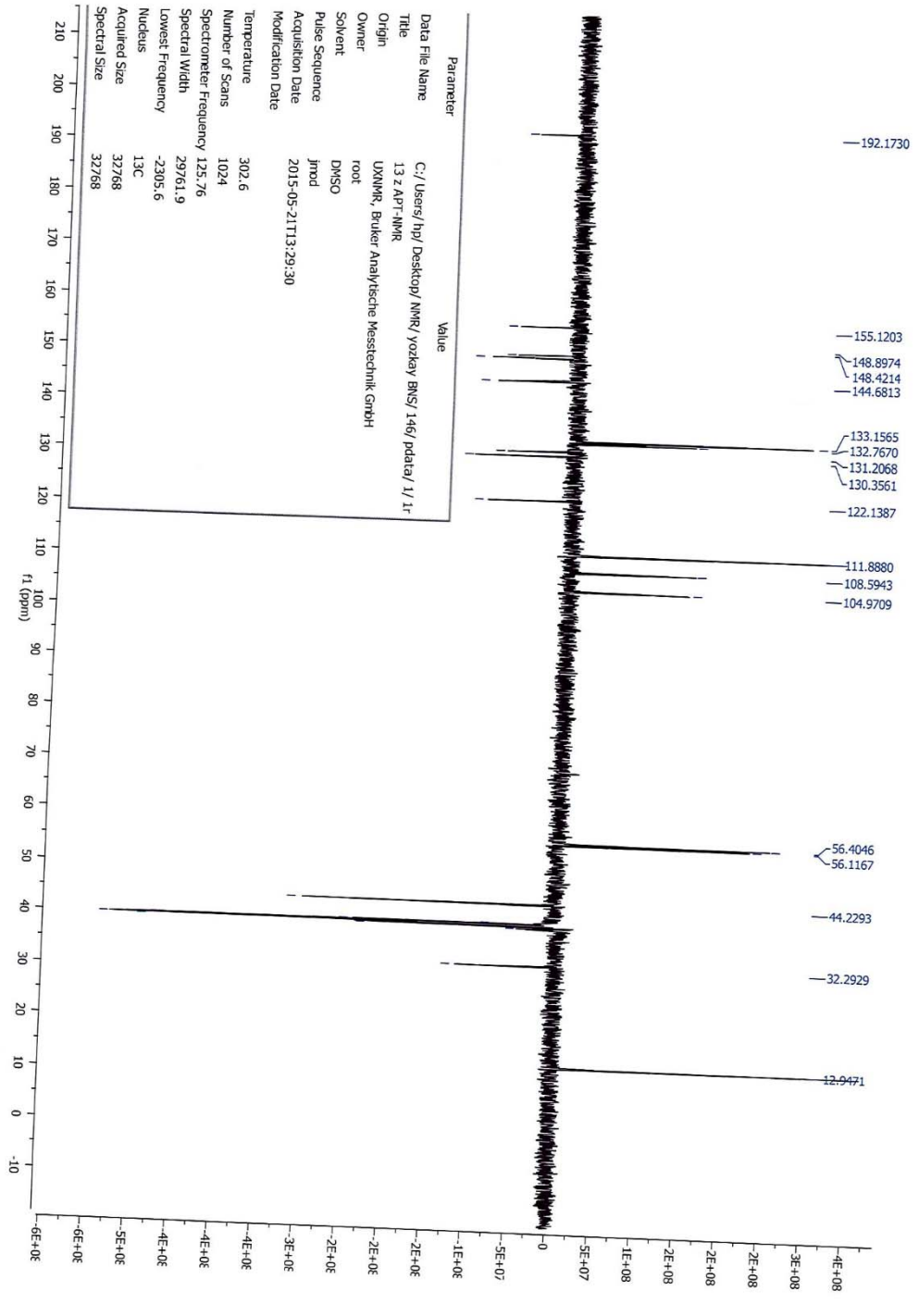
	Item	Value
	Acquired Date&Time	24.10.2015 18:01:11
	Acquired by	System Administrator
	Filename	C:\Program Files (x86)\LabSolutions\IR\Data\bns tez maddeler\13z1.ispd
	Spectrum name	13z1
	Sample name	Ni-13z
	Sample ID	
	Option	
	Comment	FTIR Measurement
	No. of Scans	20
	Resolution	4 [cm-1]
	Apodization	Happ-Genzel



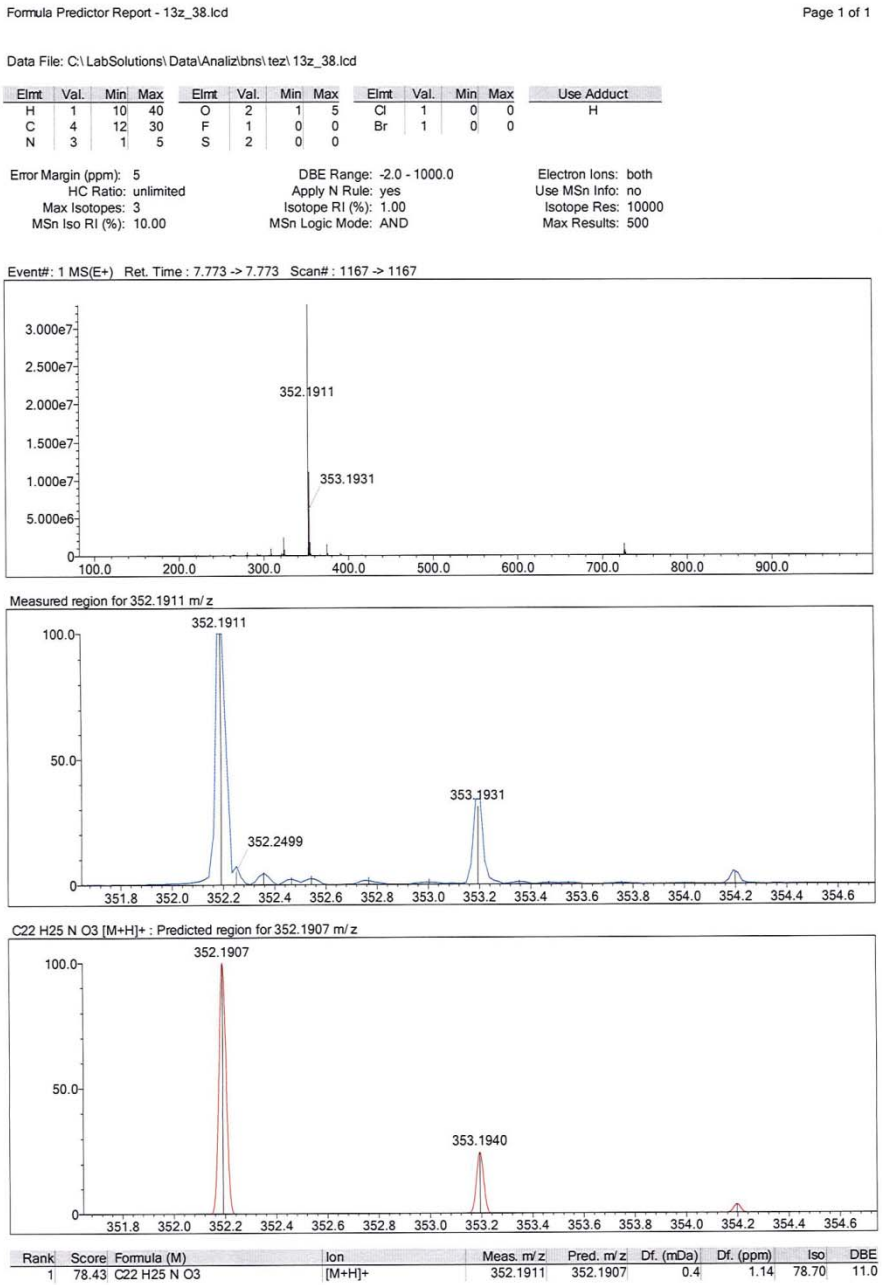
Şekil 216. Bileşik 38'e Ait IR Spektrumu



Şekil 217. Bileşik 38'e Ait ^{1}H-NMR Spektrumu



Şekil 218. Bileşik 38'e Ait ^{13}C-APT NMR Spektrumu

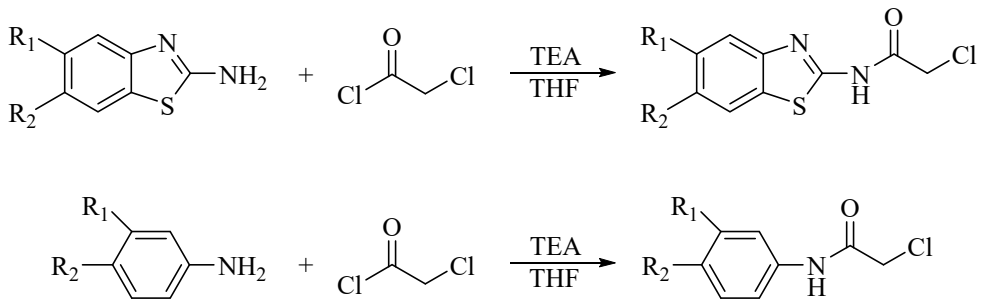


Şekil 219. Bileşik 38'e Ait Kütle Spektrumu

Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Yürütülen tez kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşikler, günümüzde AH tedavisinde kullanılan AChE enzim inhibitörü donepezil adlı ilacın kimyasal yapısı dikkate alınarak iki farklı seri şeklinde tasarlanmıştır. Her iki seri içerisinde kalan bileşikler iki basamaklı reaksiyonlar ile kazanılmıştır.

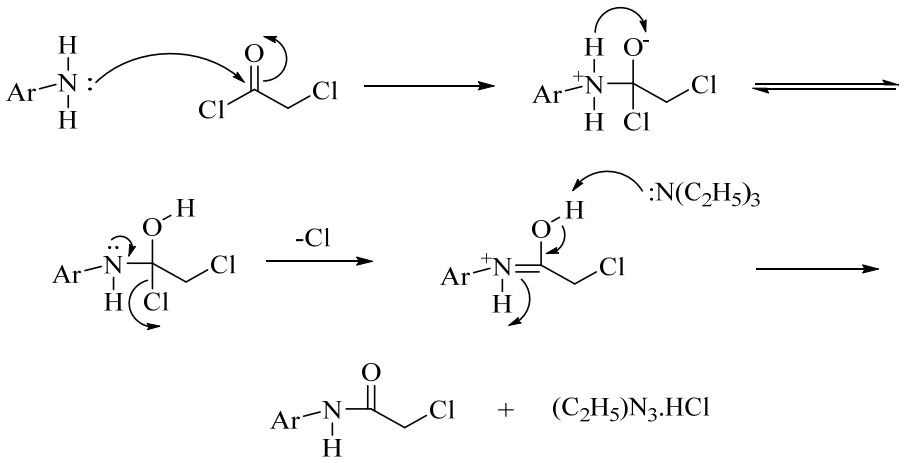
İlk seri bileşiklerin eldesinde öncelikle sübstitüe anilin veya sübstitüe 2-aminobenzotiyazol türevleri, kloroasetil klorür ile asetillenerek 2-kloro-*N*-arilasetamit bileşikleri kazanılmıştır. **Şekil 220**'de bileşiklerine ait reaksiyon denklemi verilmiştir.



R_1: -H, -OCH_3; **R_2:**-H, -CH_3, -OCH_3, -F, -Cl, -NO_2, -OCH_3

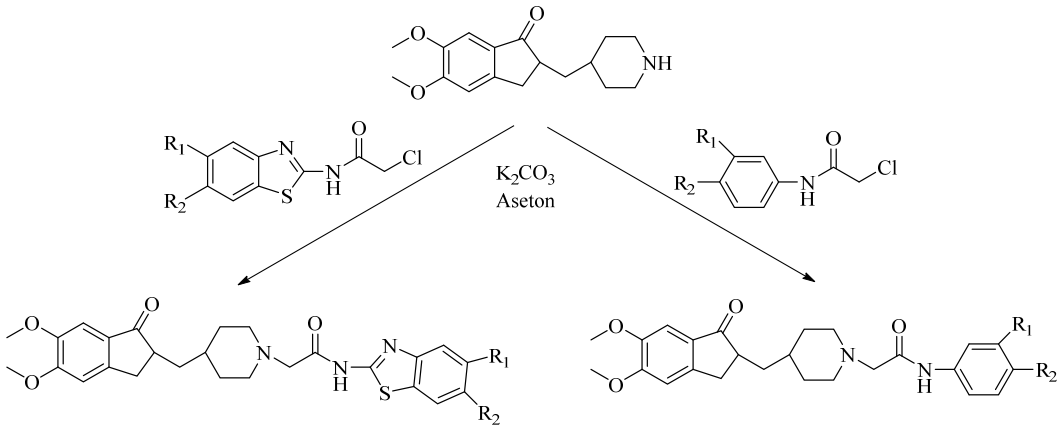
Şekil 220. 2-Kloro-N-arilasetamit Türevlerinin Sentezinin Reaksiyon Denklemi

Şekil 221'de 2-kloro-*N*-arilasetamit bileşikleri için önerilen asetilasyon reaksiyon mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 221. 2-Kloro-*N*-Arilasetamit Türevlerinin Eldesi İçin Önerilen Reaksiyon Mekanizması

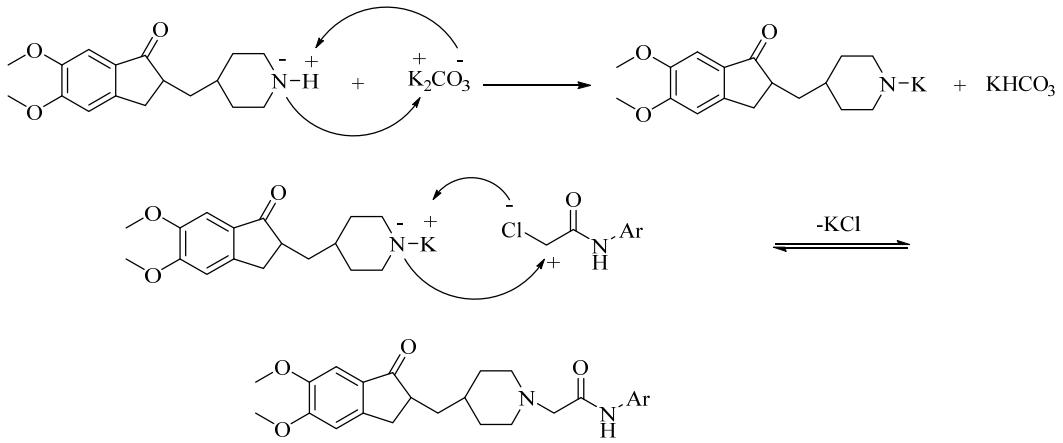
İkinci reaksiyon basamağında 2-kloro-*N*-arilasetamit bileşikleri ile 5,6-dimetoksi-2-(piperidin-4-il-metil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiği sübstitüsyon reaksiyonuna tabi tutularak 2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-*N*-arilasetamit türevlerinin **(1-14)** sentezi gerçekleştirilmiştir. **Şekil 222**'de bu bileşiklerin reaksiyon denklemi verilmiştir.



	1	2	3	4	5	6	7
	8	9	10	11	12	13	14
R_1	-H	-H	-H	-H	-H	-H	$-OCH_3$
R_2	-H	$-CH_3$	$-OCH_3$	-F	-CI	$-NO_2$	$-OCH_3$

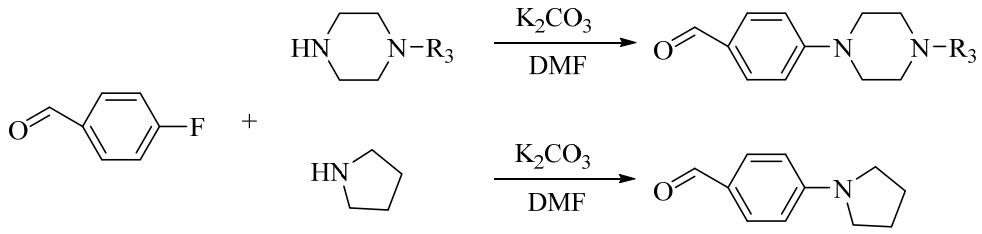
Şekil 222. 2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-arilasetamit Türevlerinin (1-14) Sentezinin Reaksiyon Denklemi

Şekil 223'te **1-14** numaralı bileşiklerin elde edildiği sübstitüsyon reaksiyonunun mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 223. 2-(4-((5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-arilasetamit Türevlerinin (1-14) Eldesi İçin Önerilen Reaksiyon Mekanizması

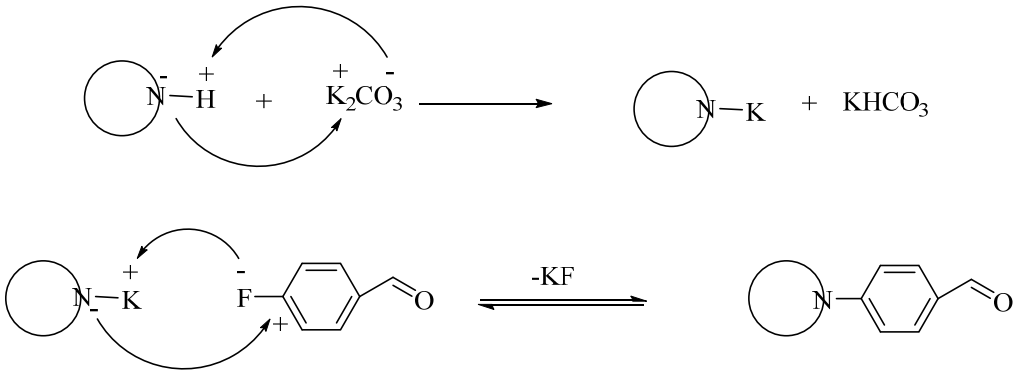
İkinci seri bileşiklerin eddesinde öncelikle 4-florobenzaldehit, çeşitli siklik sekonder amin türevleri ile bazik şartlar altında sübstitüsyon reaksiyonuna tabi tutulmuş ve 4-sübstitüebenzaldehit türevleri kazanılmıştır. **Şekil 224**'te gerçekleştirilen bu reaksiyonun denklemi görülmektedir.



R_3: - CH_3, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C_6H_5$

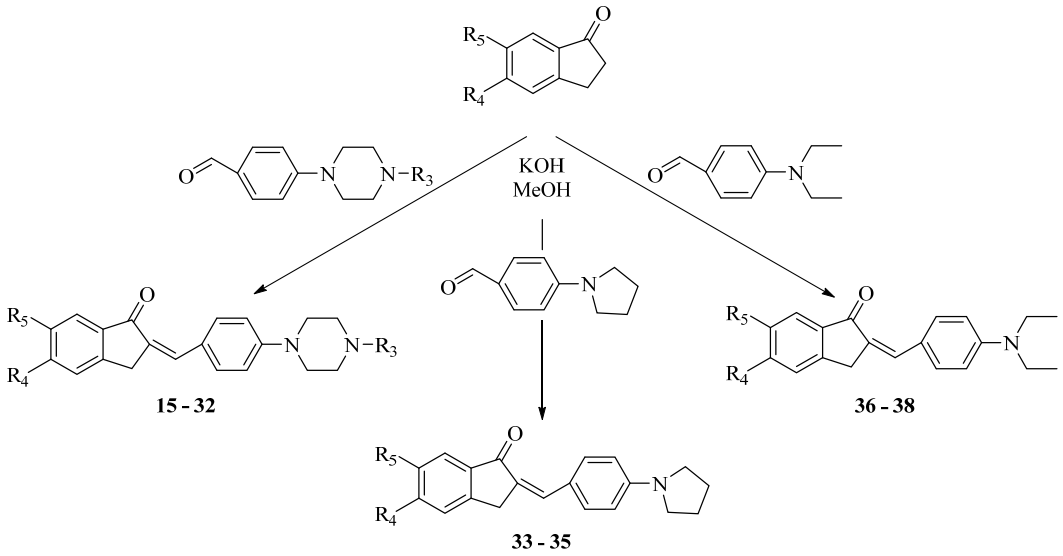
Şekil 224. 4-Sübstitüebenzaldehit Türevlerinin Sentezinin Reaksiyon Denklemi

Şekil 225'te ise 4-sübstitüebenzaldehit türevlerinin elde edildiği sentez basamağının reaksiyon mekanizması verilmiştir.



Şekil 225. 4-Sübstitüebenzaldehit Türevlerinin Eldesi İçin Önerilen Reaksiyon Mekanizması

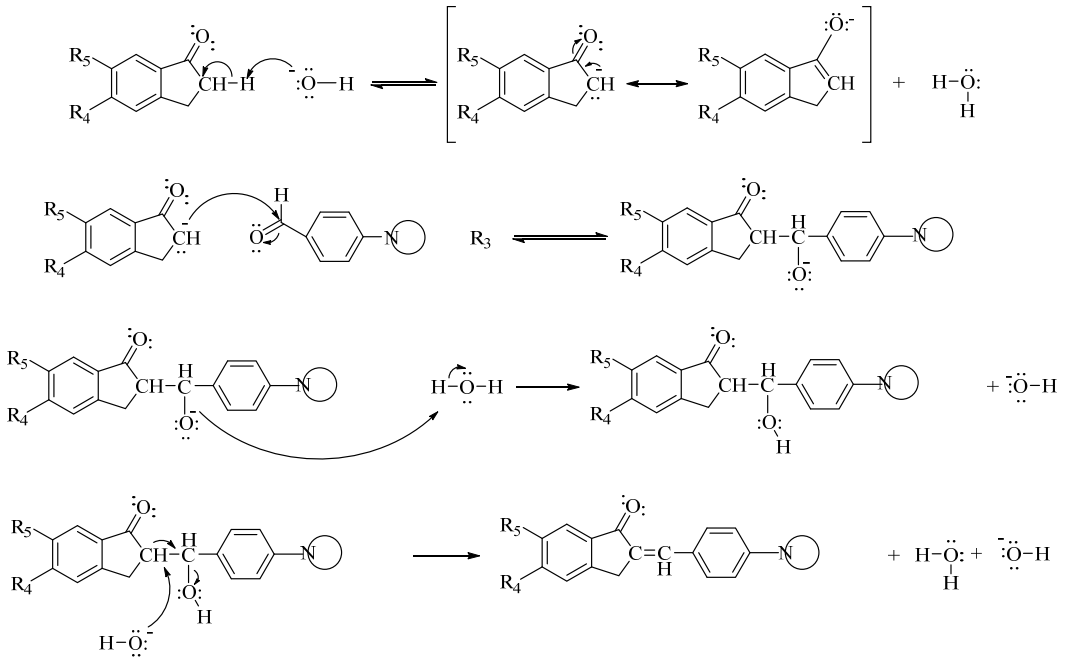
Son reaksiyon basamağında laboratuvar şartlarında hazırlanan 4-sübstitüebenzaldehit bileşikleri ve hazır olarak satın alınmış 4-dietilaminobenzaldehit, 5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşikleri ile yine bazik şartlar altında *Claisen Schmidt* kondensasyonuna sokularak 5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-sübstitüebenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on türevleri (**15-38**) elde edilmiştir. **Şekil 226**'da bu bileşiklere ilişkin reaksiyon denklemi verilmiştir.



Bileşik	R_3	R_4	R5
15	CH_3	OCH_3	H
16	CH_3	H	OCH_3
17	CH_3	OCH_3	OCH_3
18	CH_2CH_3	OCH_3	H
19	CH_2CH_3	H	OCH_3
20	CH_2CH_3	OCH_3	OCH_3
21	CH_2CH_2OH	OCH_3	H
22	CH_2CH_2OH	H	OCH_3
23	CH_2CH_2OH	OCH_3	OCH_3
24	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	OCH_3	H
25	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	H	OCH_3
26	$CH_2CH_2N(CH_3)_2$	OCH_3	OCH_3
27	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	OCH_3	H
28	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	H	OCH_3
29	$CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$	OCH_3	OCH_3
30	C_6H_5	OCH_3	H
31	C_6H_5	H	OCH_3
32	C_6H_5	OCH_3	OCH_3
33	-	OCH_3	H
34	-	H	OCH_3
35	-	OCH_3	OCH_3
36	-	OCH_3	H
37	-	H	OCH_3
38	-	OCH_3	OCH_3

Şekil 226. 5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-sübstitüebenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on Türevlerinin (15-38) Sentezinin Reaksiyon Denklemi

Şekil 227'de ise sentez çalışmalarının son basamağı olan *Claisen Schmidt* kondensasyonunun reaksiyon mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 227. 5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-sübstitüebenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on Türevlerinin (15-38) Eldesi İçin Önerilen Reaksiyon Mekanizması

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezleri gerçekleştirilen ve literatürde kayıtlı olmayan 2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-*N*-arilasetamit ve 5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-sübstitüebenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on türevlerinin yapıları IR, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR ve HRMS spektrumları ve elemental analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır.

IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde, bütün bileşiklerde ortak olarak 1-indanon halkasının mevcut olduğu göze çarpmaktadır. Bileşiklerin IR spektrumlarında bu grup üzerinde yer alan karbonile (C=O) ait spesifik gerilim bandı 1658-1714 cm^{-1} aralığında görülmüştür. Birinci seri içerisinde yer alan **1-14** numaralı bileşiklerde 1-indanon karboniline ek olarak, asetamit (-NHCOCH$_2$-) fonksiyonel grubu içerisinde yer alan karbonile (C=O) ait spesifik gerilim bandı 1668-1695 cm^{-1} aralığında elde edilmiştir. Yine asetamit fonksiyonel grubu üzerinde yer alan N-H gerilim bandı spektrumlarda 3309-3255 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Spektrumlardan gözlenen bu gerilim bandlarına ait veriler ile literatür verilerinin (Zurek ve ark., 2012) uyum içerisinde olduğu görülmektedir

Bütün sentez bileşiklerinde birden fazla aromatik halka sistemi mevcuttur. Bu halkaların taşımış olduğu C=C ve C=N gruplarına ait gerilim bandları 1429-1604 cm^{-1} aralığında elde edilmiştir. İlgili bantlara ait gözlemlenen veriler geçmiş çalışmalarda (Sugumaran ve Kumar, 2012) bildirilen veriler ile benzerlik göstermektedir.

Sentez ürünlerinden yapısında 1,4-disübstitüe benzen halkası taşıyan **8-13** ve **15-38** bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde bu halkaya ait spesifik düzlem dışı

deformasyon bandının 808-852 cm^{-1}aralığında geldiği gözlenmiştir ve literatür değerleri (Küçükgüzel ve Rollas, 2002) ile uyumludur.

NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

^{1}H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-*N*-arilasetamit türevlerinin kimyasal yapılarında ortak olarak 1-indanon ve piperidin halka sistemleri mevcuttur. Bu iki halka sistemi, 1-indanon halkasının 2. konumu ile piperidin halkasının 4. konumundan birbirlerine metilen grubu (-CH_2-) ile bağlanmış durumdadır. Bunlardan 1-indanon halkasının 5 ve 6 numaralı konumlarında metoksi grubu yer almaktadır. Bileşiklerin ^{1}H-NMR spektrumları incelendiğinde 5 numaralı konumunda yer alan metoksi grubuna ait protonların 3.72-3.90 ppm aralığında singlet şeklinde pik verdiği görülürken, 6 numaralı konumda yer alan metoksi protonları ise spektrumlarda 3.84-3.91 ppm aralığında gözlemlenmiştir. İndanon halkası üzerinde yer alan α ve benzilik protonların pikleri sırası ile 3.21-3.33 ppm ve 2.64-2.69 ppm aralığında gözlenmiştir. Halkanın 4. ve 7. konumlarında yer alan aromatik protonlar ise sırası ile 7.06-7.07 ppm ve 7.09-7.10 ppm arasında singlet şeklinde gözlemlenmiştir. İndanon halkası için verilen ^{1}H-NMR verileri literatür bulguları ile uyum içerisindedir (Sugimoto ve ark., 1992). Yapıdaki piperidin halkasının 2. ve 6. konumunda yer alan protonlar 1.70-2.30 ppm aralığında, 3. ve 5. konumunda yer alan protonlar ise 1.20-1.48 ppm aralığında pik vermiştir. Bunlardan 3. ve 5. konumlarında bulunan aksiyal ve ekvatoryal protonların 3H ve 1H şeklinde iki ayrı bölgede pik verdikleri gözlenmiştir. Ancak bu piklerin aksiyal veya ekvatoryal proton protonları şeklinde net olarak tayin edilebilmeleri için ileri analiz tekniklerine başvurmak gerekmektedir (Alver ve ark., 2011). Piperidin 4. konumda yer alan protonlar 1.62-1.71 ppm aralığında multiplet şeklinde pik vermiştir. Piperidin ve indanon halkaları arasında kalan metilen grubu (-CH_2-) protonlarına ait pikler ise 2.70-2.90 ppm aralığında triplet şeklinde gözlemlenmiştir. Bileşiklere ait belirtilen bütün bulgular literatür verileri ile uyum içerisindedir (Reddy ve ark., 2004). Birinci seri içerisinde yer alan bütün bileşiklerde ortak olarak bulunan bir diğer grup piperidin halkası 1. konumunda bulunan asetamit (-$NHCOCH_2$-) fonksiyonel grubudur. Asetamit grubu üzerinde yer alan -CH_2 ve -NH protonları spektrumlarda sırası ile 3.05-3.26 ppm ve 9.56-10.30 pmm aralığında pik vermişlerdir ve literatür verileri ile uyum içerisindedir (Modh ve ark., 2013). Birinci seri bileşiklerde değişken grup olarak yer alan diğer bütün alifatik ve aromatik proton pikleri beklenen bölgelerde gözlemlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerden ikinci seri içerisinde yer alan **15-38** kodlu türevlerin kimyasal yapıları incelendiğinde, bütün yapılarda ortak olarak yine 1-indanon ve ve 1,4-disübstitüe benzen halka sistemleri mevcuttur. Bu iki halka sistemi, 1-indanon halkasının 2. konumu ile benzen halkasının 1. konumundan birbirlerine metiliden grubu (-CH=) ile bağlanmış durumdadır. İndanon halka sistemi 5 ve/veya 6 numaralı konumlarda metoksi (-OCH_3) grubu taşımaktadır. 5 numaralı konumda yer alan metoksi grubuna ait protonların 3.83-3.89 ppm aralığında singlet şeklinde, 6 numaralı konumda yer alan metoksi protonlarının ise 3.84-3.91 ppm aralığında singlet pik verdiği gözlemlenmiştir. İndanon halkası üzerinde yer alan aromatik protonlar ve benzilik protonlar sırası ile 7.01-7.70 ppm ve 3.92-4.04 ppm aralığında pik vermişlerdir. İndanon ve benzen halkalarını birbirine bağlayan metiliden

protonları ise spektrumlarda 7.01-7.49 ppm arasında gözlemlenmiştir.Bileşiklere ait belirtilen bütün bulgular literatür verileri ile uyum içerisindedir (Meng ve ark., 2012).

1,4-disübstitüe benzen halkası AA'BB' spin sistemine uyar. Bu durumda halkaya bağlı olan sübstitüentlerin elektron verici veya çekici özelliklerine göre, benzen halkasına ait aromatik protonların 7,27 ppm de singlet olarak verdikleri pikin değeri ve şeklinde değişiklikler olur. Proton etrafındaki yüksek elektron yoğunluğu protonu perdeleyerek daha yüksek alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri azalır. Proton etrafındaki düşük elektron yoğunluğu ise protonu perdelemeyerek daha düşük alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri artar. Aromatik halkaya elektron çekici bir grup bağlandığı zaman halkada elektron yoğunluğu azalacağından, halka protonlarının perdelenmesi de azalır ve buna bağlı olarak aromatik halka protonlarının kimyasal kayma değerleri aşağı alana doğru kayar. Benzen halkası 1,4-disübstitüe halde iken, halka üzerindeki sübstitüentlerin, elektronik özelliklerine bağlı olarak spektrumda singlet, iki dublet veya quartet şeklinde pikler gözlenebilir. Genellikle 2 dublet şeklinde gözlenen 1,4-disübstitüe benzen halkası pikleri, sübstitüentlerin elektronik özelliklerinin birbirine çok yakın olması durumunda, quartet ve hatta singlet şeklinde bile elde edilebilir (Erdik, 1993; Balcı, 2000).

5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-sübstitüebenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on türevlerinde, 1,4-disübstitüe benzen halkasına ait protonların pikleri, **16**, **17**, **19-22**, **25**, **26**, **28-38** bileşiklerinde 6.64-7.22 ppm ve 7.58-7.68 ppm aralıklarında, beklendiği gibi çift dublet şeklinde gözlenmiştir. Bütün bileşiklerde benzen halkasının 1 numaralı konumunda metiliden yan grubu mevcuttur. Bu grup rezonans yol ile elektron çekici karektere sahiptir. Bu nedenle, metiliden fonksiyonu, komşuluğunda bulunan ve benzen halkasının2. ve 6. konumunda yer alan protonların piklerini normal değerlerine göre (7.27 ppm) daha düşük alana kaydırmış ve 7.58-7.68 ppm aralığında görülmelerine neden olmuştur. Benzen halkasının 4. konumunda yer alan piperazin, pirolidin veya dietilamino grupları ise rezonas yolla elektron verici özelliktedir. Bu nedenle komşuluklarında yer alan benzen halkası 3. ve 5. konum protonlarının piklerini, normal değerlerine göre daha yüksek alana kaydırarak 6.64-7.22 ppm aralığında pik vermelerine neden olmuştur. **15**, **18**, **23**, **24** ve **27** numaralı bileşiklerde ise benzen halkasının 3. ve 5. konumlarında yer alan protonlar, indanon halkasının aromatik protonları ile çakıştığından dublet yerine multiplet şeklinde gözlemlenmiştir. İkinci seri bileşiklerde değişken grup olarak yer alan diğer bütün alifatik ve aromatik proton pikleri beklenen bölgelerde gözlemlenmiştir.

^{13}C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin^{13}C NMR spektrumları Attached Proton Test (APT)tekniği kullanılarak alınmıştır. Bu teknik karışık moleküllerin yapılarının aydınlatılmasında kolaylık sağlamaktadır. Yapıdaki C atomlarının sahip olduğu protonlara göre ayrım yapabilmek mümkündür. Tek sayıda proton içeren C atomları NMR spektrumunun üst tarafında yer alırken, çift sayıda ya da hiç protonu olmayan C atomları ise NMR spektrumunun alt tarafında bulunmaktadır. Bu yöntem ile primer, sekonder, tersiyer ve kuvarterner karbon atomları belirlenebilmekte,

özellikle karmaşık yapılı moleküllerin yapılarının tayininde büyük avantaj sağlamaktadır (Erdik, 1993; Balcı, 2000).

Bileşiklere ait spektrumlarda spesifik fonksiyonel gruplardan amit ve keton karbonilleri (C=O),sırası ile 168.70-170.08 ppm ve 191.26-207.08 ppm aralığında gözlenmiş olup literatür verileri ile uyum içerisindedir (Uzgören Baran, 2013). Bunların dışında kalan alifatik karbonlar 12-63ppm aralığında, aromatik karbonlar ise 103-166 ppm aralığında pik vermiş olup literatür bulguları ile uyumludur.

Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentez edilen bileşiklerin kütle spektrumları, elektron spray yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği ile çekilmiştir. Spektrumlar incelendiğinde beklenen şekilde, bileşiklerin molekül ağırlıkları ile elde edilen M+1 piklerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin tamamında M+1 pikleri gözlenmiştir. Bununla birlikte **15**, **17**, **18**, **20**, **21**, **23-29** bileşiklerinde +2 iyonlarının varlığı nedeniyle moleküler iyon piki değerlerinin 1/2'si değerlere sahip pikler de elde edilmiştir. Bu bileşiklerde piperazin halkasının bulunması pozitif iyonlaşmanın bazik karakterli iki azot üzerinden de olduğuna işaret etmektedir.

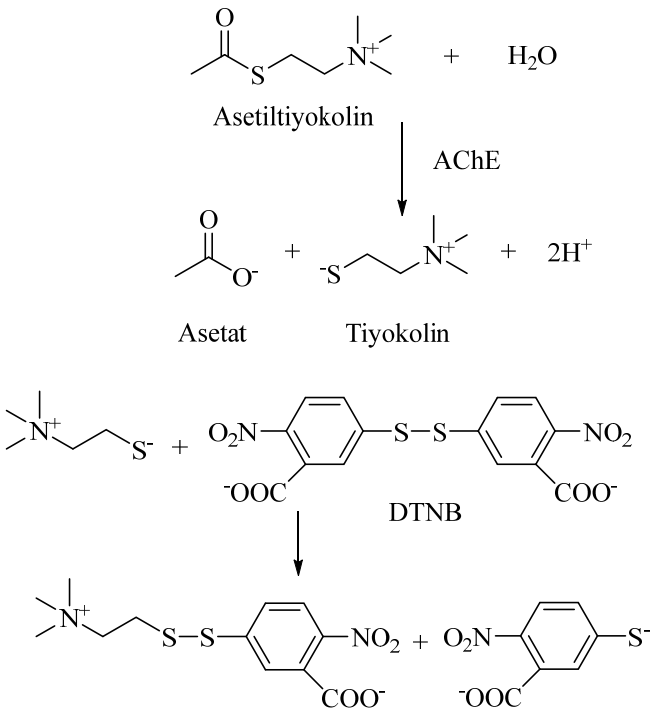
Elemental analiz bulgularınındeğerlendirilmesi

Tez kapsamındaki bileşikler için C, H, N ve S elementlerinin yüzde analizleri gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar teorik olarak hesaplanan element yüzdeleri ile deneysel bulgular arasında en çok % 0.4'lük bir sapmanın olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgu bileşiklerin minumum düzeyde safsızlık içerdiklerinin bir göstergesidir.

Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Antikolinesteraz Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezi yapılan bileşiklerin kolinesteraz inhibitör aktiviteleri, 1961 yılında Ellman ve arkadaşları tarafından geliştirilen kolorimetrik metot ile incelenmiştir (Ellman ve ark., 1961). Bu metot gerçekleşen kimyasal reaksiyonla meydana gelen absorbans değişiminin ölçülmesi temeline dayanmaktadır. Ellman yönteminde AChE enzimi, asetiltiyokolin iyodür substratını asetat ve tiyokolin oluşturarak hidroliz etmektedir. Meydana gelen tiyokolin, spesifik kromojrnik belirteci olan DTNB'yi, 412 nm'de absorbans veren nitrobenzoata dönüştürmektedir.



Şekil 228. Ellman Metodu Reaksiyon Mekanizması

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin tamamı BChE enzimine karşı düşük inhibisyon etki gösterdikleri bulunmuştur (**Çizelge 2)**. Bileşiklerin AChE enzimi üzerinde BChE enzimine kıyasla daha yüksek inhibisyon profiline sahip oldukları tespit edilmiştir. 2-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-arilasetamit bileşiklerinin AChE enzimine karşı düşük aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Bunun yanı sıra 5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-sübstitüebenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiklerinin AChE enzimini daha güçlü inhibe ettiği göze çarpmaktadır. AChE enzimi üzerinde **17**, **20** ve **24-29** nolu türevler 10^{-3} M konsantrasyonda %50'den fazla inhibisyon göstermiştir. Bileşik konsantrasyonu 10^{-4} M'a düşürüldüğünde **26-29** nolu türevlerin yine %50'den fazla inhibisyon sergilediği tespit edilmiştir (**Çizelge 2)**. Bu sebeple **26-29** nolu türevlerin inhibitör potansiyelleri alt konsantrasyonlarda da araştırılmıştır.

Çizelge 2. Elde Edilen Bileşiklerin AChE ve BChE % İnhibisyon Oranları

Bileşik	AChE % İnhibisyon		BChE % İnhibisyon	
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-3} M	10^{-4} M
1	4.62	2.19	5.23	2.31
2	2.13	1.43	4.29	2.08
3	5.82	3.93	5.33	3.19
4	5.90	4.65	4.89	3.10
5	3.72	2.32	6.21	3.09
6	3.20	2.48	4.18	1.13
7	1.24	0.13	3.77	2.05
8	5.81	2.15	5.00	2.58
9	2.74	2.17	5.89	3.20
10	13.91	2.49	4.28	1.33
11	8.67	6.98	4.75	1.99
12	12.81	0.41	5.39	2.77
13	7.33	0.76	4.88	2.69
14	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
15	17.87	9.97	12.88	7.56
16	15.52	14.00	14.66	9.63
17	54.66	34.99	19.23	8.55
18	18.61	9.23	15.09	8.77
19	6.59	4.53	5.05	4.20
20	86.87	47.44	16.88	8.56
21	10.54	8.09	7.63	5.91
22	2.30	1.45	3.45	1.25
23	45.50	1.85	18.23	7.55
24	70.62	22.32	15.23	9.56
25	74.38	29.67	17.23	10.55
26	89.14	68.09	16.98	12.14
27	87.05	74.94	15.99	11.27
28	88.05	77.44	16.15	10.08
29	90.31	70.09	18.67	13.95
30	6.88	1.19	5.20	2.38
31	1.90	0.62	1.73	1.06
32	4.76	0.88	3.22	1.08
33	3.09	2.72	3.08	1.25
34	5.88	1.53	5.70	3.18
35	5.10	2.09	4.98	2.77
36	12.15	0.54	10.28	5.27
37	2.35	0.42	2.80	1.65
38	3.31	0.24	3.76	1.96
Donepezil	99.37	98.64	91.08	51.58
Takrin	99.16	98.90		

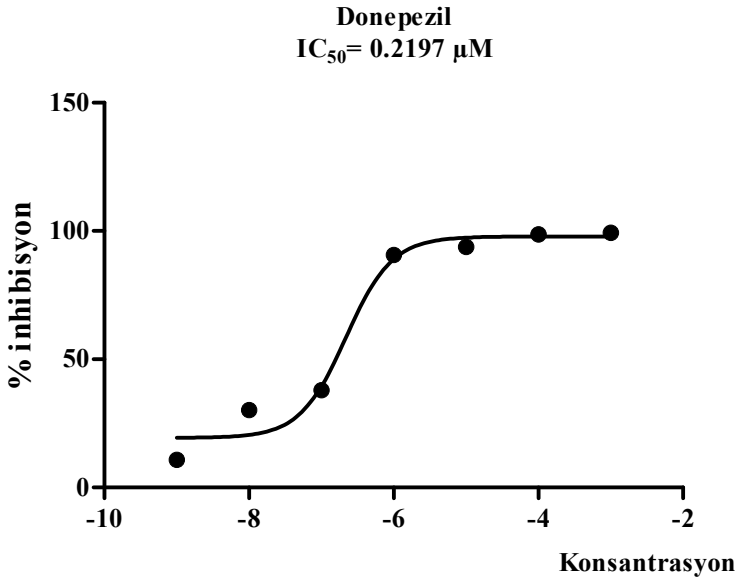
IC_{50} Değerlerinin Hesaplanması

Ön tarama neticesinde 10^{-4} M konsantrasyonda %50'den daha fazla inhibisyon oranına sahip bileşiklerin IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. **26-29** nolu bileşiklerin 10^{-3}-10^{-9} M konsantrasyonlarındaki % inhibisyon oranlarının, Graphad Prism (Graphad Software, San Diego, CA, USA) programında non-lineer regresyon analizleri gerçekleştirilmiş ve sigmoid doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon eğrilerinden IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. İnhibisyon eğrileri x eksenine konsantrasyon değerleri, y eksenine % inhibisyon oranları girilerek çizilmiştir.

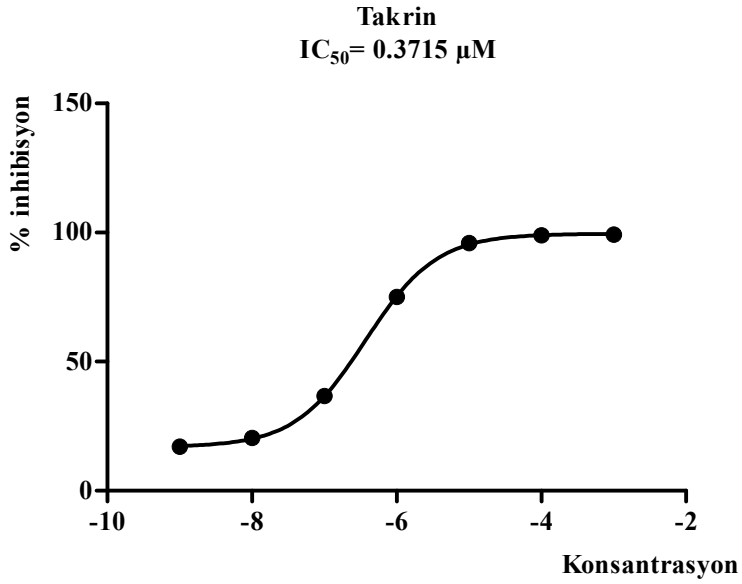
Çizelge 3. Referans ilaçlar ve D 12-15 Bileşiklerinin % İnhibisyon Oranları ve IC_{50} Değerleri

Bileşik	AChE % İnhibisyon							AChE IC_{50} (μM)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
26	89.14	68.09	56.31	10.81	7.50	7.42	5.76	6.382
27	87.05	74.94	51.43	13.65	9.75	8.47	7.22	8.540
28	88.05	77.44	60.53	13.44	12.25	9.91	9.11	6.056
29	90.31	70.09	61.22	11.53	7.48	3.75	3.34	4.895
Donepezil	99.37	98.63	93.82	90.67	37.90	30.18	10.85	0.2197
Takrin	99.16	98.90	95.95	75.05	36.64	20.40	17.05	0.3715

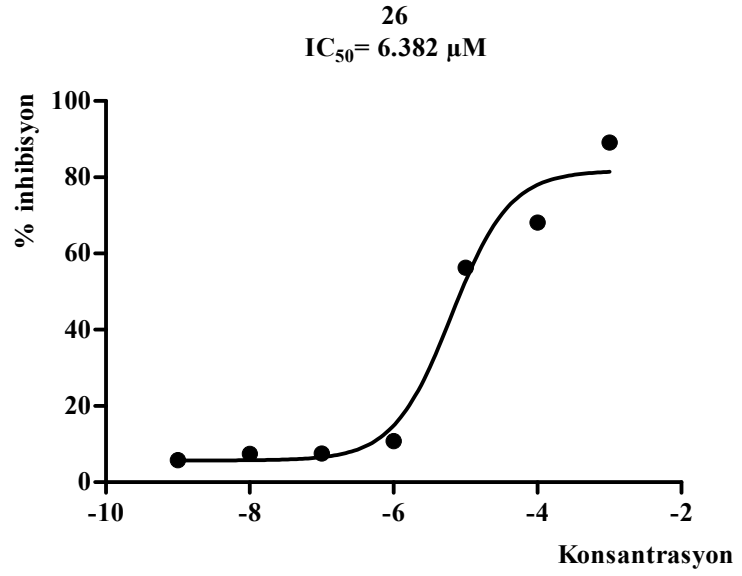
Aktivite çalışmalarında referans ilaç olarak kolinesteraz inhibitörleri donepezil ve takrin kullanılmıştır. Donepezilin AChE enzimine karşı IC_{50} değeri 0.2197 μM (**Şekil 229**), takrinin IC_{50} değeri ise 0.3715 μM (**Şekil 230**) olarak bulunmuştur. Bu sonuç AChE enzimine karşı, donepezilin takrine oranla daha güçlü inhibitör olduğunu göstermektedir. IC_{50} değerleri tespit edilen test bileşikleri arasında 4.895 μM IC_{50} değeri (**Şekil 2234**) ile **29** nolu bileşik seri içindeki en güçlü inhibisyon yapan bileşik olmuştur. **26**, **27** ve **28 nolu** bileşikler ise sırası ile 6.382 μM, 8.540 μM ve 6.056 μM IC_{50} değerleri (**Şekil 231-233**) ile inhibitör aktivite göstermiştir.



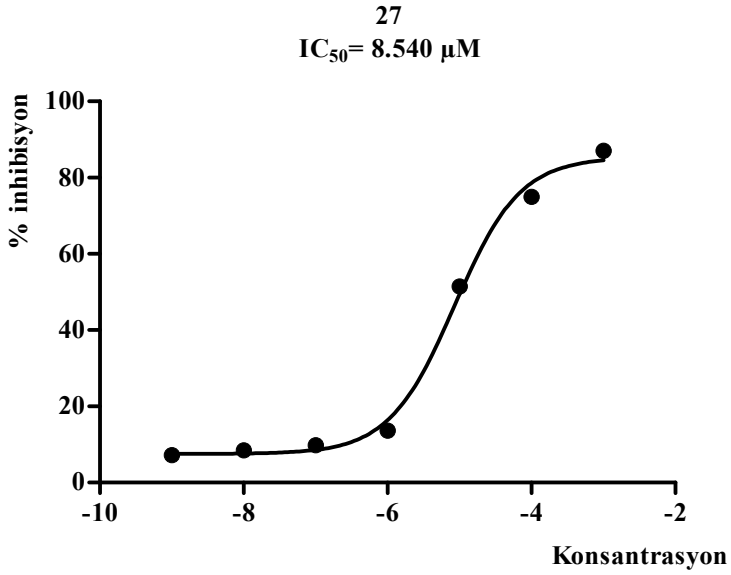
Şekil 229. Donepezile Ait IC_{50} Grafiği



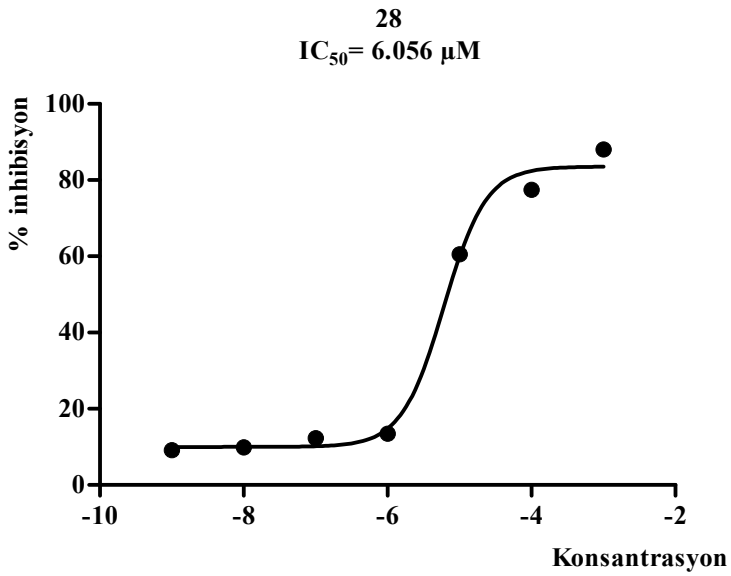
Şekil 230. Takrine Ait IC_{50} Grafiği



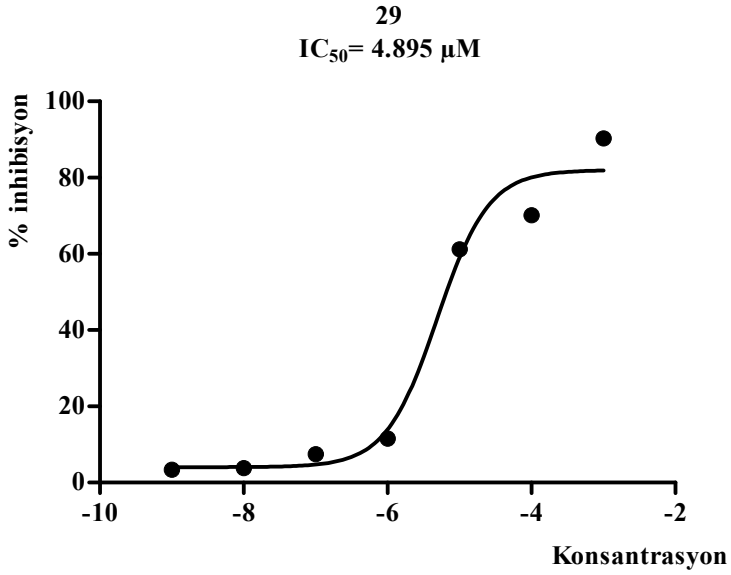
Şekil 231. 26 Nolu Bileşiğine Ait IC_{50} Grafiği



Şekil 232. 27 Nolu Bileşiğine Ait IC_{50} Grafiği



Şekil 233. 28 Nolu Bileşiğine Ait IC_{50} Grafiği



Şekil 234. 29 Nolu Bileşiğine Ait IC_{50} Grafiği

Kinetik Çalışmalar

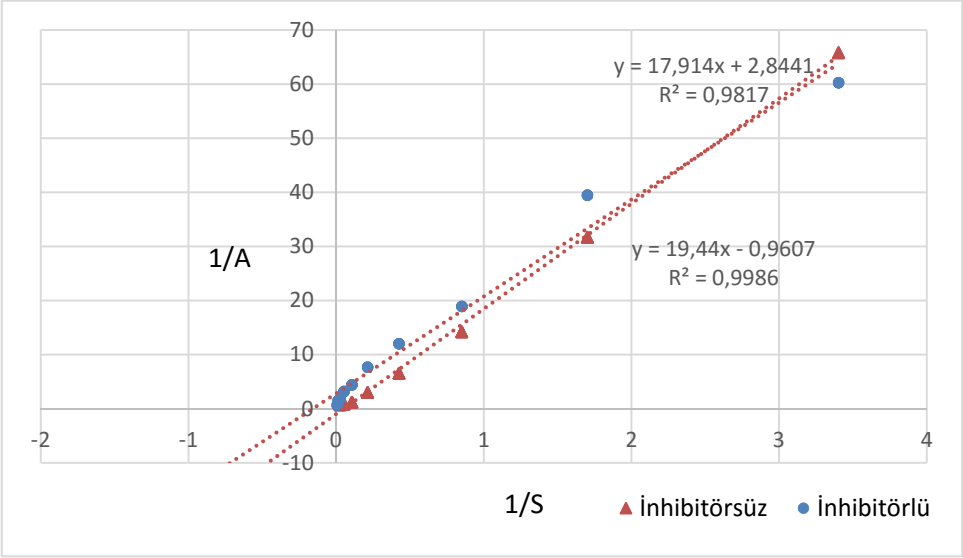
Tez kapsamında gerçekleştirilen enzim kinetiği çalışmalarının amacı reaksiyon hızını kantitatif şekilde ölçerek hıza etki eden faktörleri incelemektir. Enzim inhibitör aktivetisi çalışmaları sonucu %50 inhibisyonun tespit edildiği konsantrasyonlarda test edilen bileşiklerin değişen substrat konsantrasyonuna karşı verdiği tepkime hızın ölçülmesi hedeflenmiştir. Tepkime hızına etki eden faktörler arasında enzim derişimi, substrat derişimi, sıcaklık, pH ve inhibitör varlığı gibi etmenler yer almaktadır (Lucier ve ark., 1971). Tez kapsamındaki çalışmalarda enzim derişimi, sıcaklık ve pH sabit tutulmuş değişken parametreler olarak substrat derişimi ve inhibitör varlığı veya yokluğu kullanılmıştır.

Michaelis-Menten kinetiğinde artan substrat konsantrasyonuyla tepkime hızının ölçümü ve değişimi incelenmektedir. Substrat konsantrasyonu reaksiyon hızı belli bir noktaya ulaşmakta ve doygunluğa eriştiğinde de sabit kalmaktadır. En yüksek hıza ulaştığı bu nokta V_{max} olarak ifade edilmektedir ve katalitik aktivitenin bir ifadesidir. K_m; maksimum hızın yarısına karşılık gelen substrat konsantrasyonu olarak tanımlanır ve birimi mol/L dir. K_m enzimle substrat arasındaki ilişkiyi temsil eden bir parametredir. Yüksek K_m değeri enzimin substratla zayıf bir bağlanma gerçekleştirdiğini ifade ederken, düşük K_m ise daha kuvvetli bir bağlanmayı işaret etmektedir. V_{max} ve K_m değerleri enzimin kinetik özelliklerini ifade eden değerlerdir ve deneysel olarak hesaplanabilmektedir. Michaelis-Menten denklemi bir hiperbolik eğrinin denklemidir. Hiperbolik eğrinin karakteristik noktalarını tespit etmek güç olduğundan bir enzime ait V_{max} ve K_m'yi deneysel olarak incelemeyi kolaylaştırmak için grafiği doğrusal olan başka bir denkleme çevirmek gerekir. Michaelis-Menten denklemini tersine çevirip çarpanlarına ayırmakla elde edilen Michaelis-Menten eşitliğinin bir doğru denklemine dönüştürülmesi ve grafik haline getirilmesi ile V_{max} ve K_m değerleri bulunabilmektedir. Çizilen bu grafiğe Lineweaver-Burk Eğrisi adı verilmektedir (Schneider, 1984).

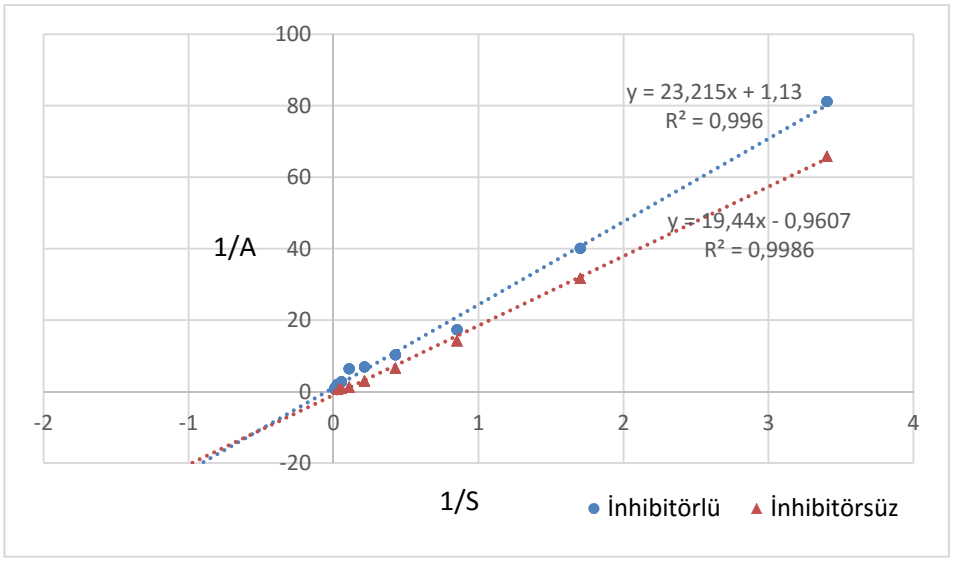
Kinetik çalışmalar için AChE enzimini üzerinde yüksek inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilen **26-29** nolu bileşikler seçilmiştir. Aktivite metodundan farklı olarak inhibitör bileşikler IC_{50} değerlerindeki konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. Substrat (ATC) çözeltisi ise 150 mM - 0.2929 mM aralığındaki 10 farklı konsantrasyonda hazırlanmıştır. Metod inhibitör varlığında ve yokluğunda olmak üzere iki farklı şekilde uygulanmıştır.

Testler sonucunda elde edilen absorbans değerleri ve substrat konsantrasyonları kullanılarak Lineweaver-Burk grafiği çizilmiştir. Grafiklerde x ekseninde 1/S (1/Substrat konsantrasyonları), y ekseninde ise 1/V'yi temsil eden 1/absorbans değerleri yer almaktadır. Grafiklerde inhibitör varlığını ve yokluğunu gösteren iki farklı doğru yer almaktadır. Bu iki doğrunun grafik üzerinde kesiştikleri yere göre substrat ve inhibitör arasında, enzime karşı gerçekleşen reaksiyon tipine karar verilmektedir. Bu iki doğru birbirini y ekseni üzerinde kesiyorsa yarışmalı, x ekseninde kesişiyorlarsa yarışmasız, grafiğin herhangi bir yerinde kesişiyorlarsa karışık tipte etkileşim olarak tanımlanmaktadır (Altıntop ve ark., 2013a).

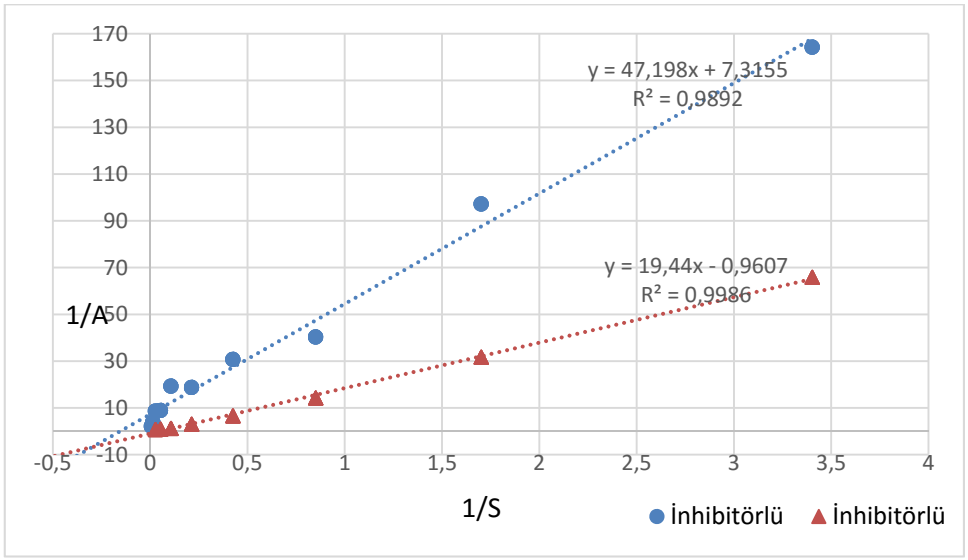
Çizilen grafiklerden x eksenini kesen noktalardan $1/K_m$ ve K_m değerleri, y eksenini kesen noktalardan ise $1/V_{max}$ ve $V_m$değerleri hesaplanmıştır.



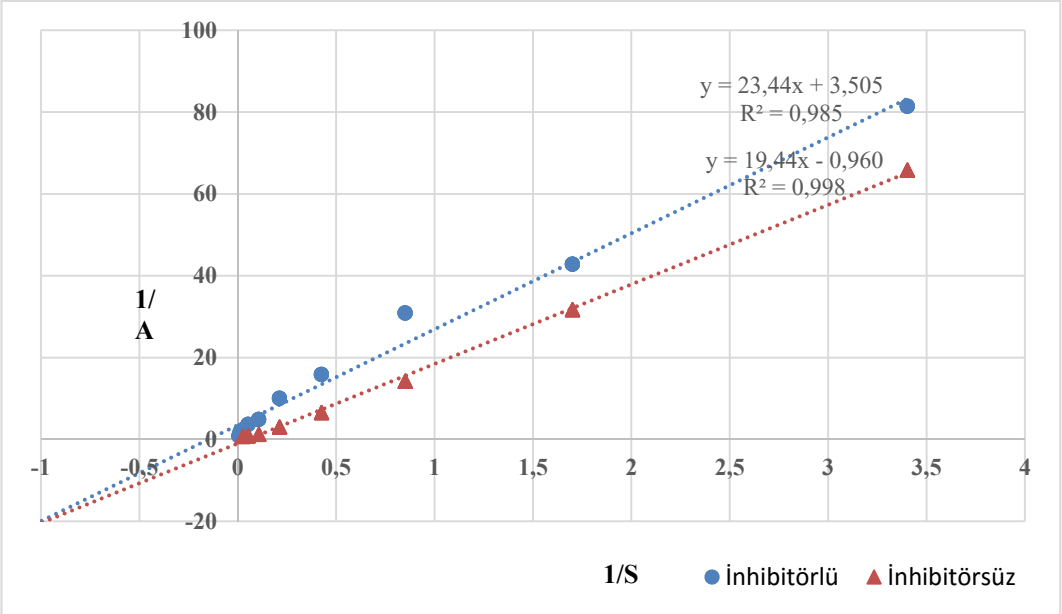
Şekil 235. 26 Nolu Bileşiğe Ait Lineweaver–Burk Kinetik Grafiği



Şekil 236. 27 Nolu Bileşiğe Ait Lineweaver–Burk Kinetik Grafiği



Şekil 237. 28 Nolu Bileşiğe Ait Lineweaver–Burk Kinetik Grafiği

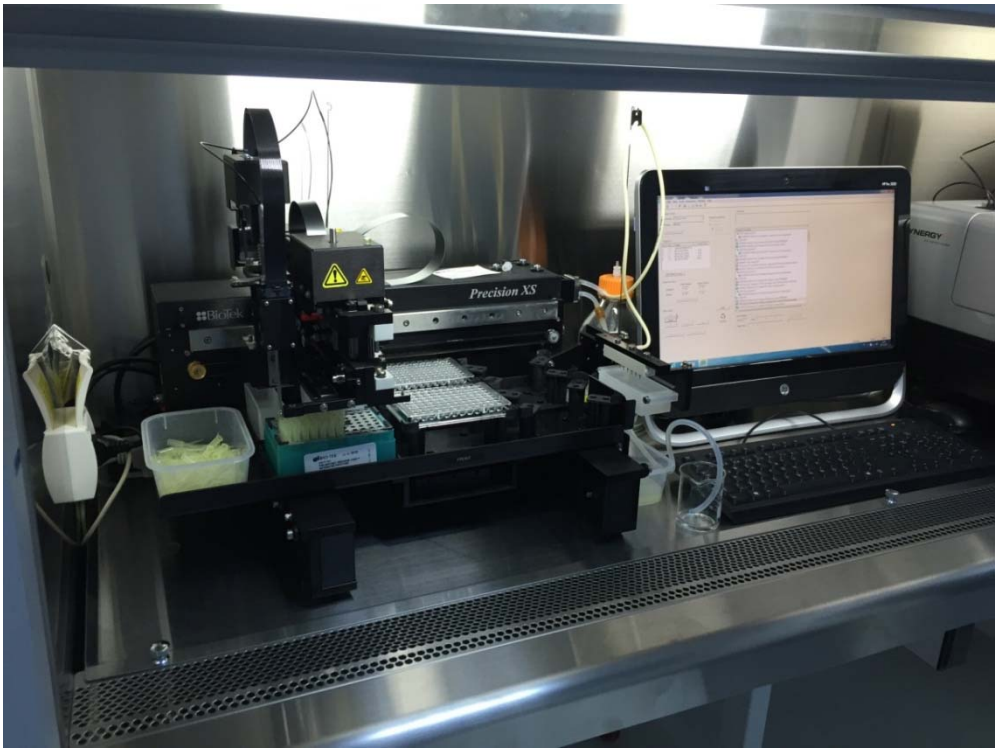


Şekil 238. 29 Nolu Bileşiğe Ait Lineweaver–Burk Kinetik Grafiği

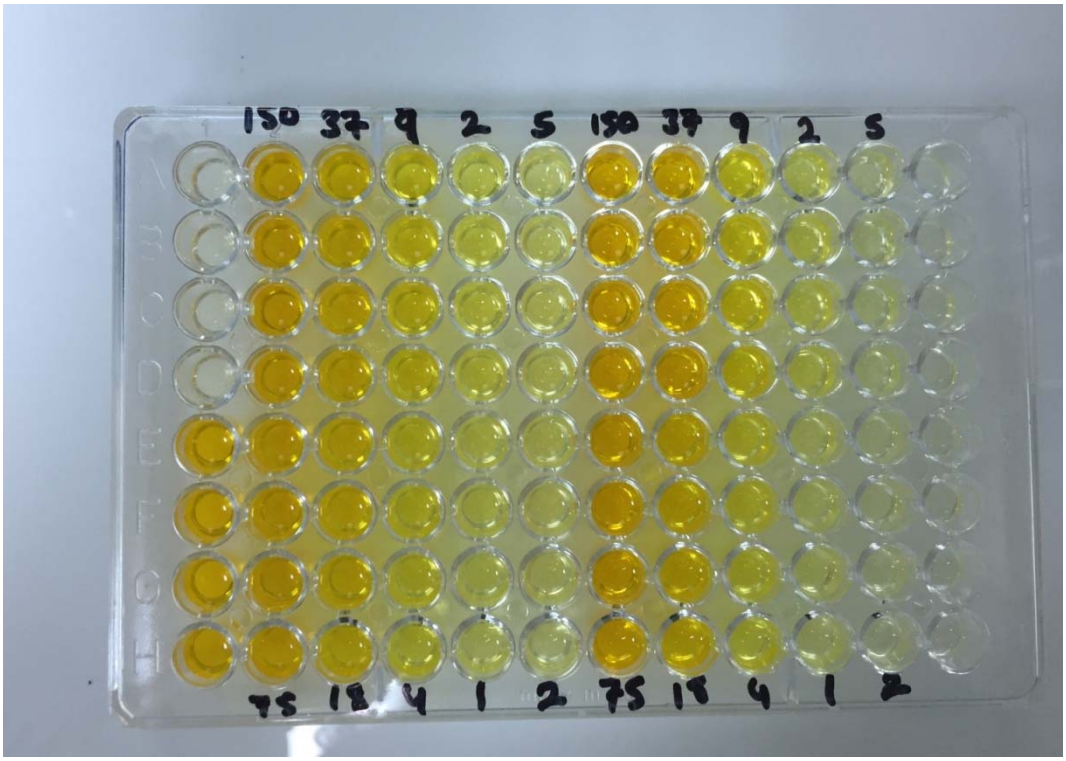
Çizelge 4. 26-29 Nolu Bileşiklere Ait V_m ve K_m Değerleri

	V_m	K_m
26	0.3516	6.2972
27	0.8850	20.5339
28	0.1367	6.4516
29	0.2853	6.6890

Şekil 235-238'de yer alan grafikler incelendiğinde inhibitör varlığında ve yokluğunda elde edilen doğruların x veya y eksenlerinden bağımsız bölgelerde kesiştikleri görülmektedir. Bu nedenle bileşiklerin yaptıkları inhibisyon tipi karma tip olarak yorumlanmıştır.



Şekil 239. Enzim İnhibisyonu ve Kinetiği Çalışmalarının Gerçekleştirildiği Robotik Mikroplaka Okuyucu.



Şekil 240. Enzim Kinetiği Çalışmalarının Mikroplaka Örneği

Sitotoksisite Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sitotoksisite çalışmalarında NIH3T3 fare fibroblast sağlıklı hücre hattı kullanılmıştır. Gerçekleştirilen deneysel çalışmaların ardından test maddelerinin her bir konsantrasyonu için % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan % inhibisyon değerleri üzerinden non-lineer regresyon analizi ile maddelerin IC_{50} değerleri tespit edilmiş ve maddelerin sitotoksik özellikleri yorumlanmıştır.

Yukarıda da belirtildiği gibi **26-29** nolu bileşiklerin AChE enzim inhibitör etkinliğine göre IC_{50} değeri sırası ile 6.382 µM, 8.540 µM, 6.056 µMve 4.895 µM olarak tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin NIH3T3 fibroblast hücre dizisi üzerindeki IC_{50} değerleri ise sırası ile 320 µM, 230 µM, 78 µM ve 78 µM olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, bileşiklerin NIH3T3 hücrelerine karşı sitotoksik etkinlik gösterdiği konsantrasyondan 12-50 kat daha düşük konsantrasyonda AChE enzim inhibisyonu gösterdiklerini ortaya koymuştur. Sonuç olarak bu bileşiklerin AChE enzimine karşı etkin oldukları IC_{50} konsantrasyonlarında toksik olmadıkları tespit edilmiştir.

Çizelge 5. MTT Sitotoksisite Testi ile Maddelerin NIH3T3 Hücrelerine Karşı Belirlenen IC_{50} Değerleri

	IC_{50} (µM)		IC_{50} (µM)
26	320	**28**	78
27	230	**29**	78

Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

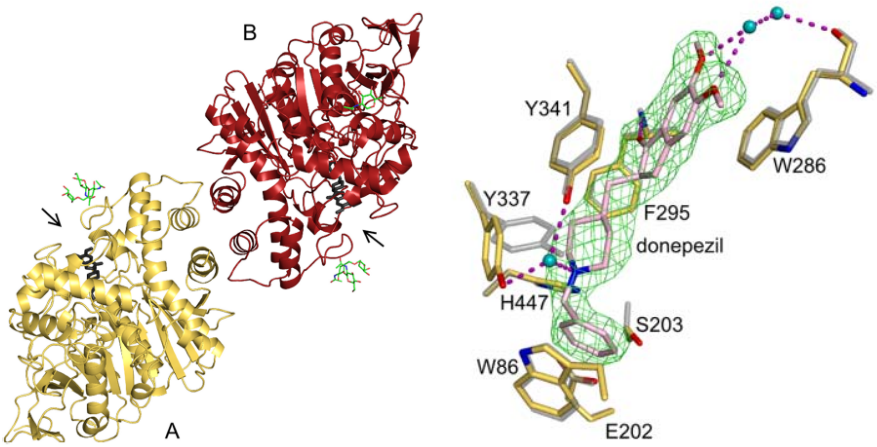
AChE enzimi, proteinlerin üç boyutlu yapıları hakkında bilgi veren Protein Data Bank web adresinde (www.pdb.org) *Homo sapiens*, *Torpedo california*, *Mus musculus*, *Dendroaspis angusticeps*, *Drosophila melanogaster,Electrophorus electricus* ve *Rattus norvegicu*s olmak üzere yedi farklı yapıya sahiptir (Berman ve ark., 2000). Modelleme çalışmaları esnasında güncel literatür bilgileri incelenmiş ve aktivite çalışmalarında kullandığımız enzim yapısına uygun kristal yapının *Homo sapien*s sınıfı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapısında enzim aktif bölgesinin iki paketinin de bulunması, içerisinde donepezil ligandının yer alması ve insan vücudundan elde edilerek yapısı aydınlatılmış olması sebebiyle de bu tip kristal yapısı tercih edilmiştir.

Aktivitesi yüksek bulunan bileşiklerin olası etkileşimlerini belirlemek için AChE enzimine ait (PDB Kodu: 4EY7) kristal yapısı üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda Glide 6.7 (Schrodinger Inc.) programı ile gerçekleştirilen docking tekniği uygulanmış ve GlideScore SP ile en olası pozlar üretilmiştir.

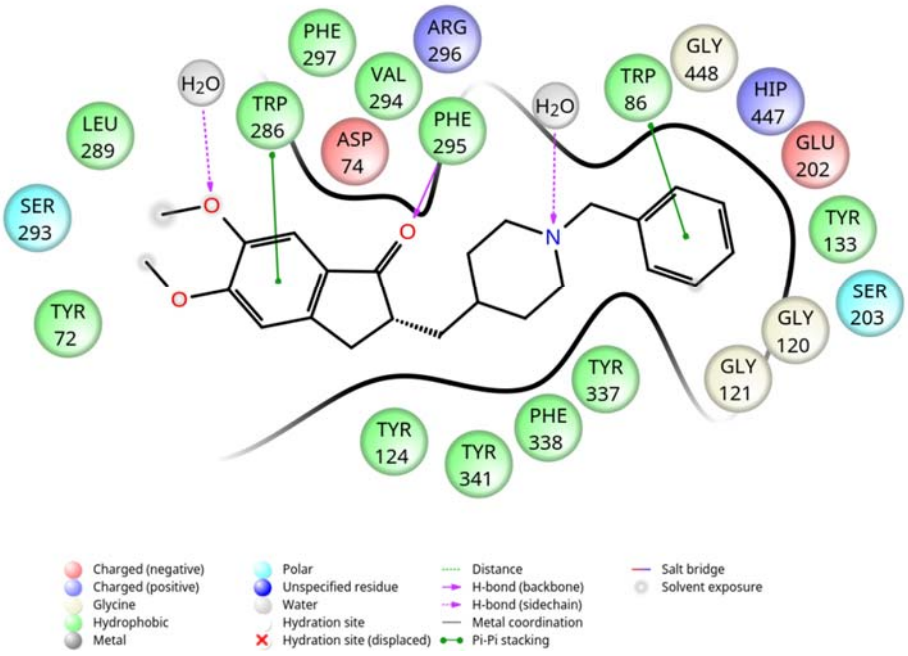
AChE enzim yapısı incelendiğinde katalitik bölge (CAS) ve periferal anyonik bölge (PAS) olmak üzere iki farklı bağlanma bölgesine sahip olduğu göze çarpmaktadır. CAS bölgesine bağlanmada Ser203, Glu334, His447, Trp86, Tyr130, Tyr133, Tyr337, Phe338 amino asitleri ile etkileşimin gerekli olduğu; PAS bölgesine bağlanmada ise Tyr72, Asp74, Tyr124, Tyr341, Trp286 amino asitleri ile etkileşimin gerekli olduğu bilinmektedir (Dvir ve ark., 2010; Eugenie ve ark., 2010; Colovic ve ark., 2013; Atanasova ve ark., 2015; Wu ve ark., 2015). Her iki bölgenin birlikte oluşturduğu geçide aktif ve ilgili bileşikler yerleşerek enzime bağlanmakta ve etki göstermektedir.

Donepezilin AChE enziminin her iki bölgesi ile de etkileşerek geçide çok iyi yerleştiği yapılmış birçok modelleme çalışmasında tespit edilmiştir (Genest ve ark., 2013; Al-Rashid ve ark., 2015; Alipour ve ark., 2012). Böylelikle donepezilin çift bağlanma bölgesi (dual binding side-DBS) özelliğine sahip olduğu bildirilmiştir.

Cheung ve ark. (2012) yaptıkları bir çalışmada donepezilin enzim aktif bölgelerine bağlanma noktalarını inceleyerek donepezilin aktif bölgelerle olan etkileşimlerini açıklamışlardır. CAS bölgesinde benzil halkası aktif bölgede Trp86 amino asidindeki indol halkası ile π- π etkileşimi yapmaktadır. Yapıda yer alan karbonil oksijeni önemli bir etkileşime sahiptir. İndanondaki karbonil oksijeni ile Phe338'nin amino grubu arasında -H bağı kurularak yapıya bağlanma söz konusudur. PAS bölgesinde ise indanon yapısı Trp286'daki indol ile π-π etkileşimi yaparak bağlanmaktadır. Yapının ortasındaki piperidin halkası yaklaşık 142°lik bir ters dönüş yaparak geçide yerleşmekte ve bu ters dönüş sayesinde de Tyr341 ve Tyr337 ile H bağı yaparak etkileşebilmektedir. Ayrıca piperidin halkası hem CAS hem de PAS bölgesiyle van der Waals etkileşimi içerisindedir. **Şekil 241**'de AChE enziminin kristal yapısını ve donepezilin AChE enzim aktif bölgelerine yerleşme noktaları, **Şekil 242**'de ise donepezilin aktif bölge ile etkileşiminin iki boyutlu görünümü verilmiştir.

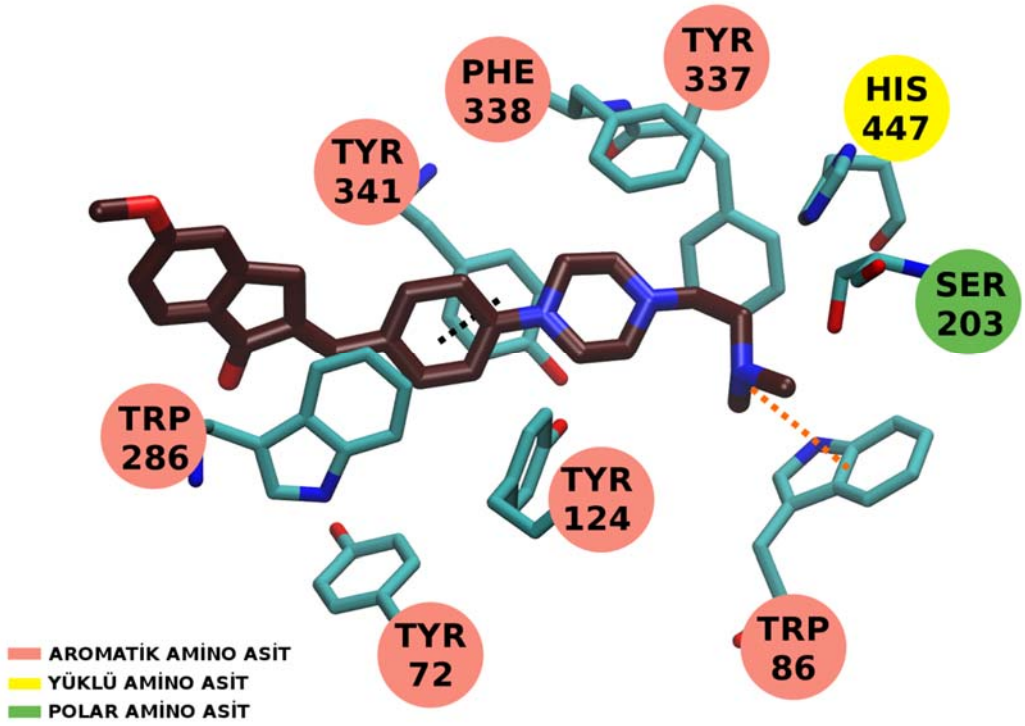


Şekil 241. AChE Enziminin Kristal Yapısı ve Donepezilin AChE Enzimi ile Etkileşimi (PDB kodu:4EY7) (Cheung ve ark., 2012)

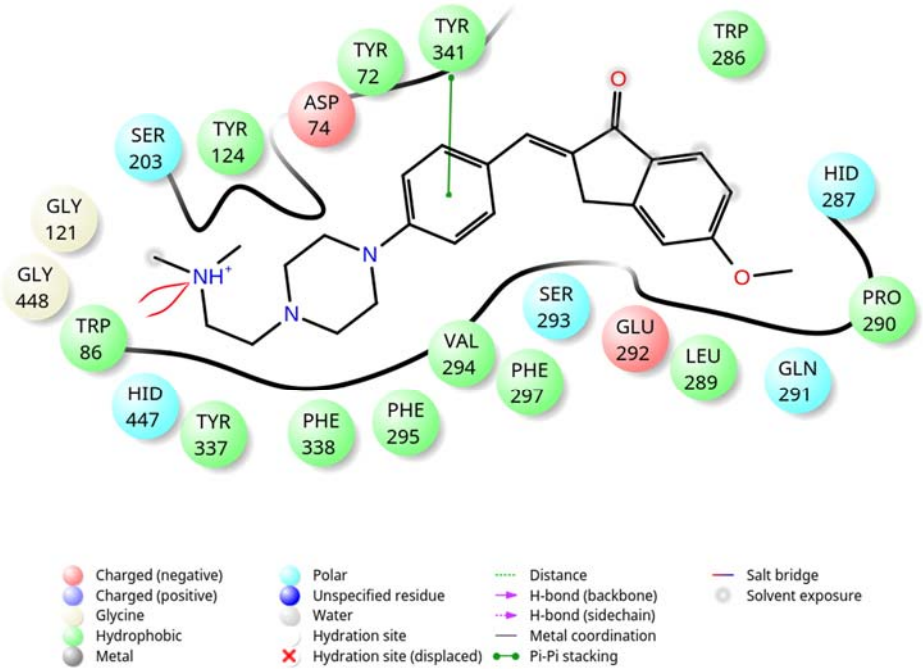


Şekil 242. Donepezilin Aktif Bölge ile Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü

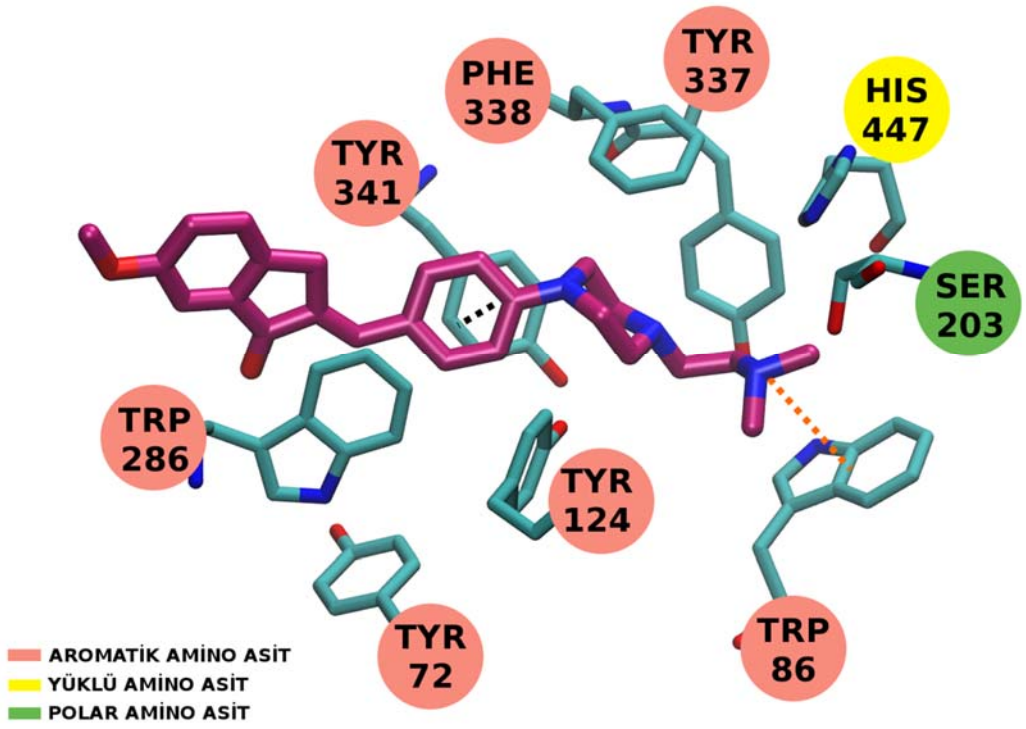
Sentezi yapılan bileşikler arasında en yüksek aktivite gösteren **24-29** nolu bileşiklerin docking pozları incelendiğinde donepezile benzer bir konumda AChE enzimine bağlandıkları görülmüştür. Donepezilde olduğu gibi tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin de enzimin hem CAS hem PAS bölgelerine bağlanarak geçide yerleştiği ve böylelikle çift bölgeye bağlanma (dual binding side-DBS) özellikleri sayesinde enzimle tam bir etkileşim kurabildikleri açıklanmaktadır.



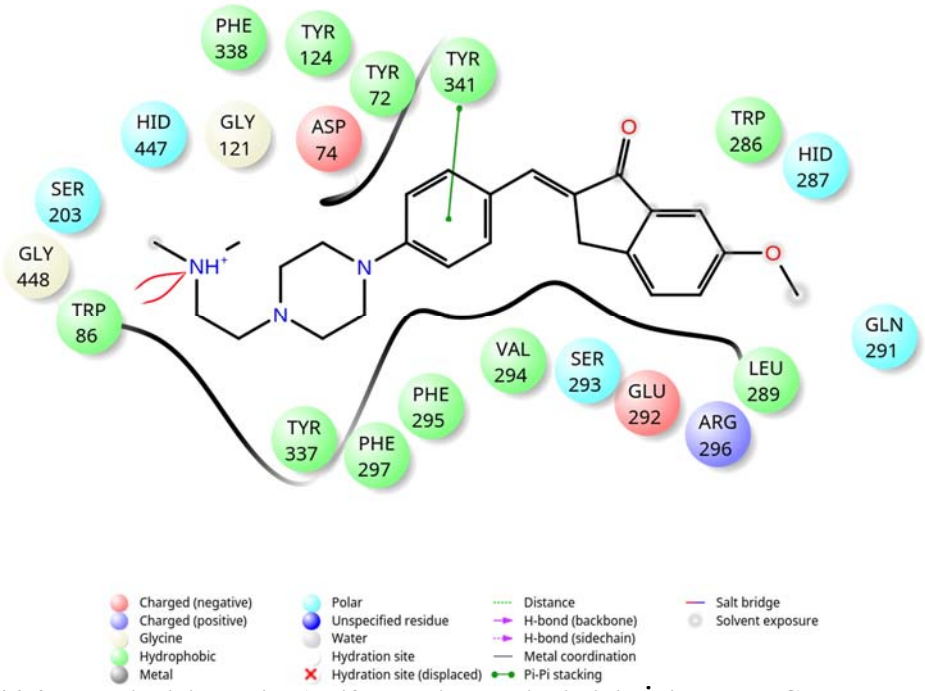
Şekil 243. 24 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi



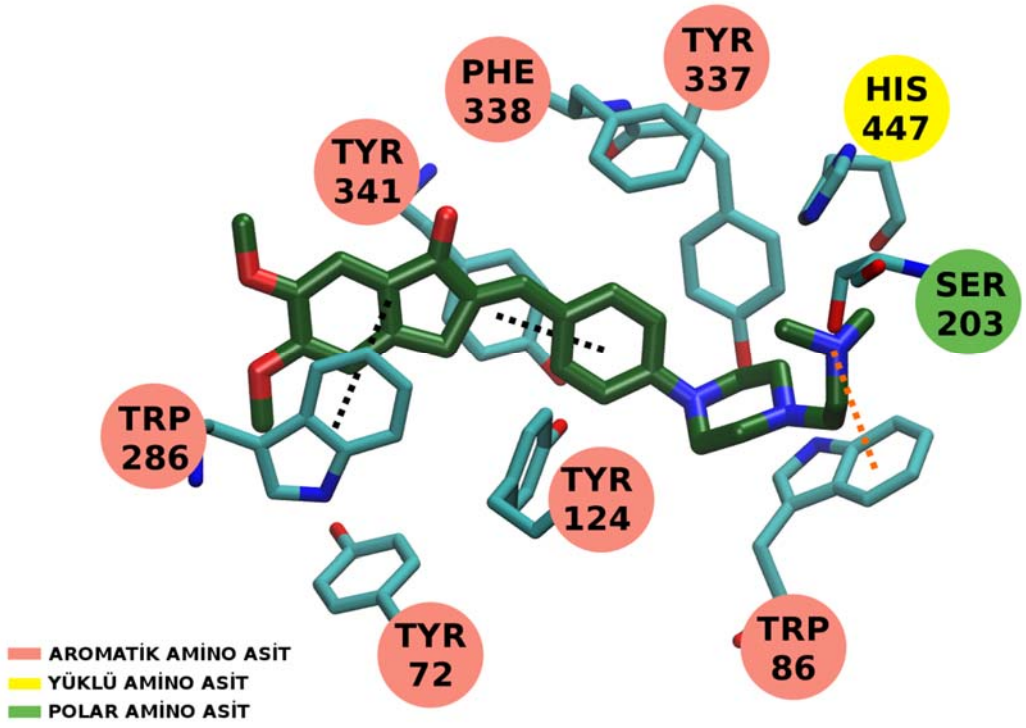
Şekil 244. 24 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü



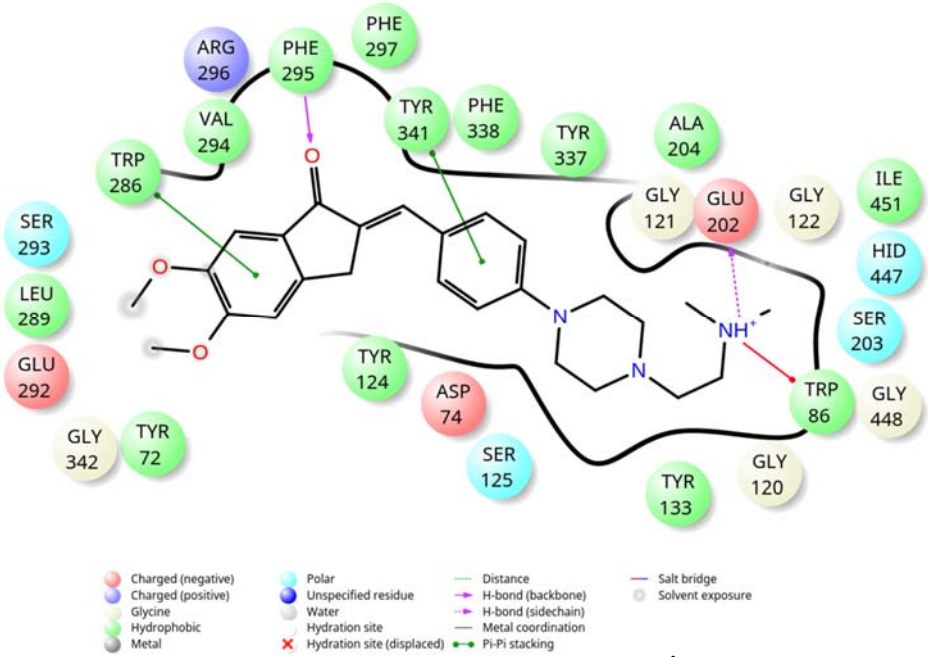
Şekil 245. 25 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi



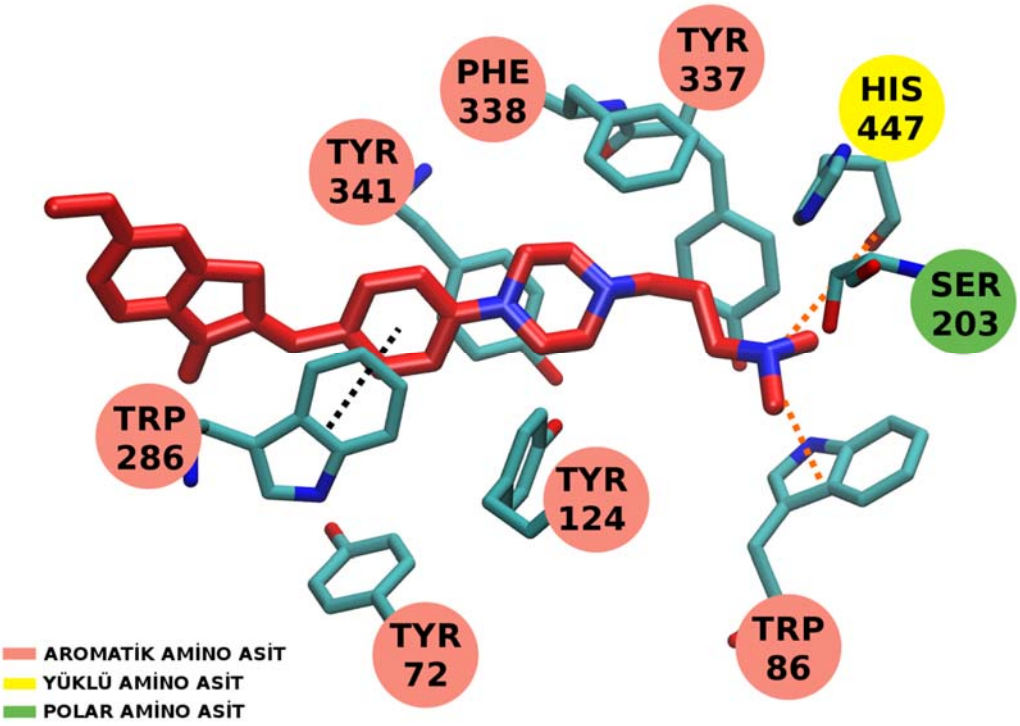
Şekil 246. 25 Nolu ileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü



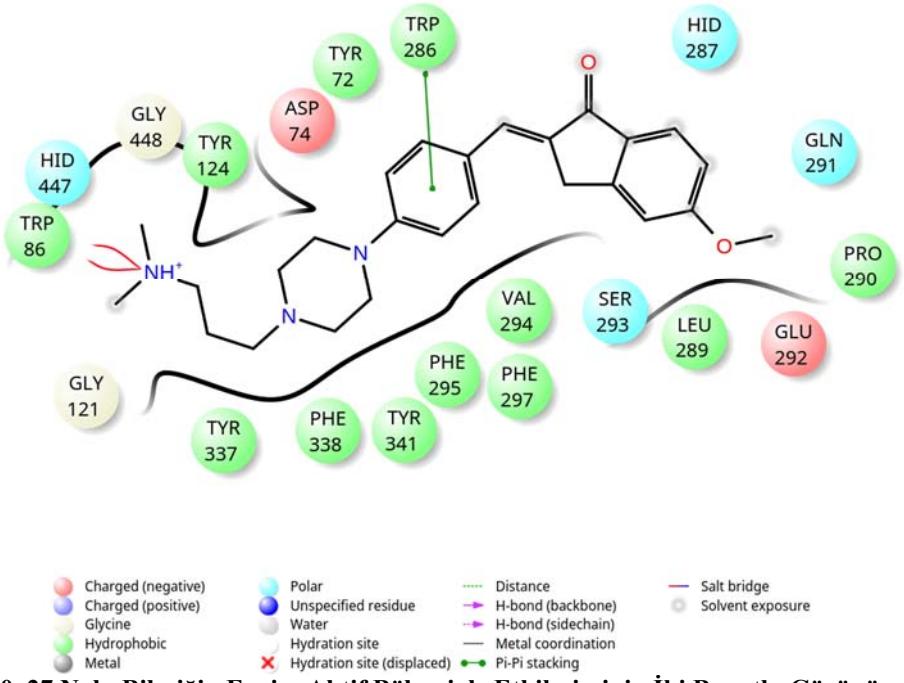
Şekil 247. 26 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi



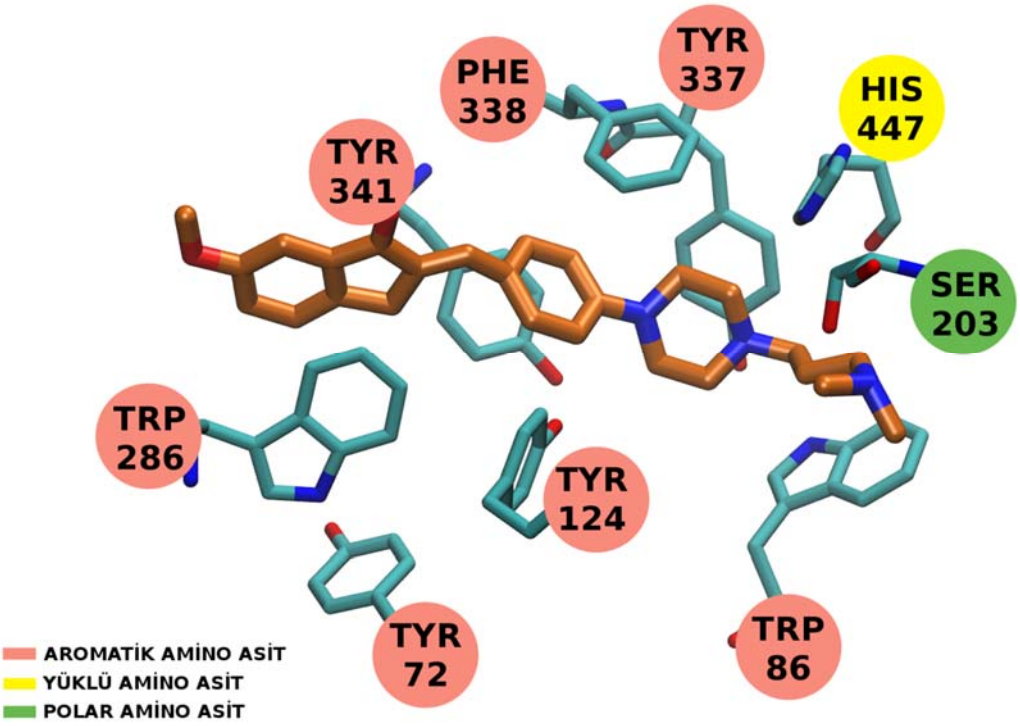
Şekil 248. 26 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü



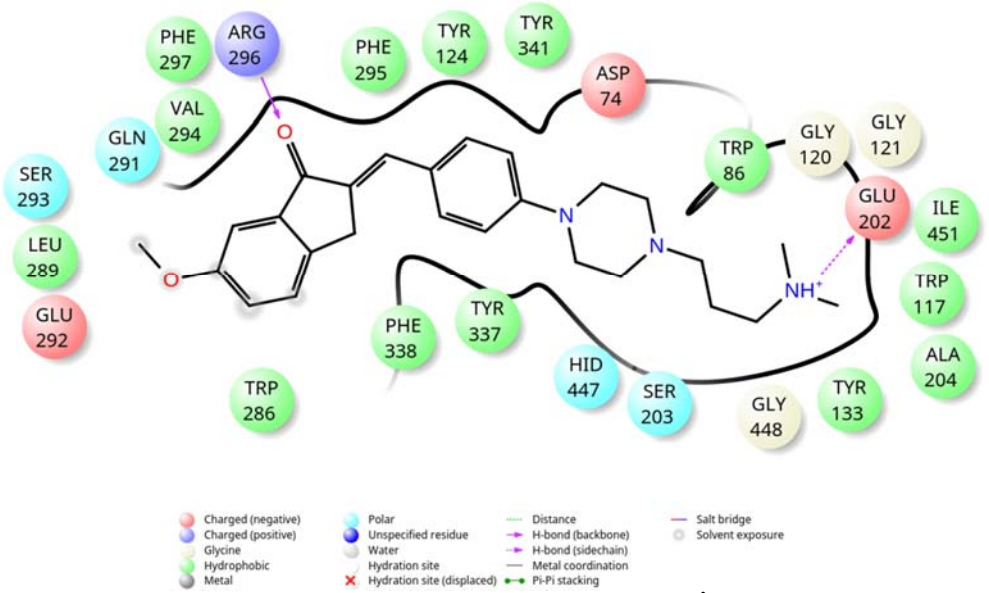
Şekil 249. 27 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi



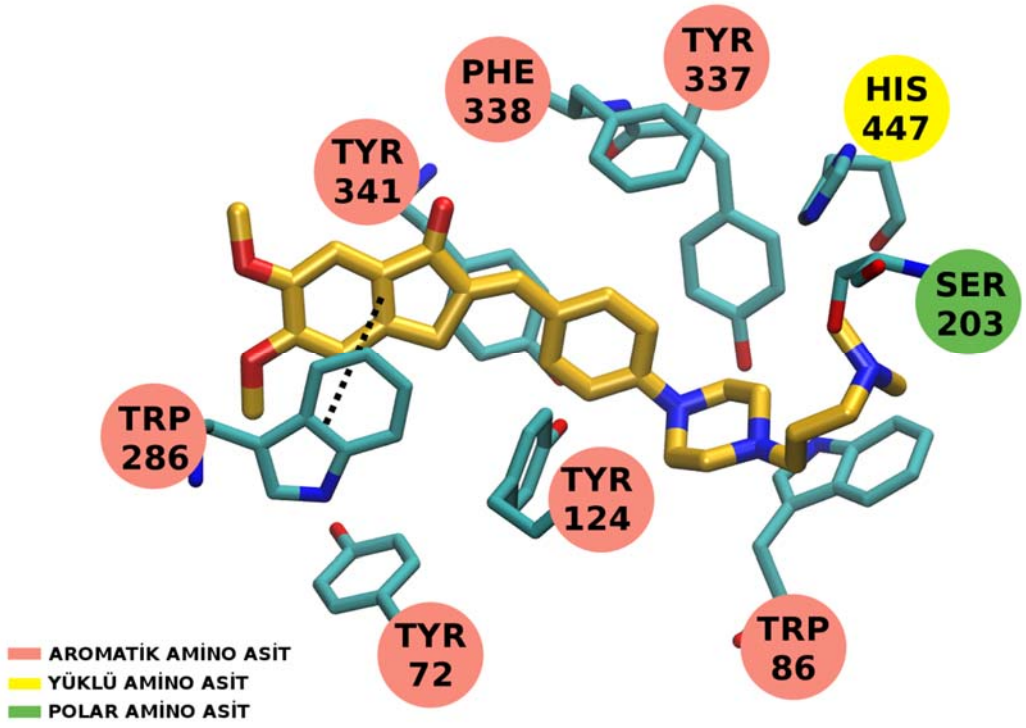
Şekil 250. 27 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü



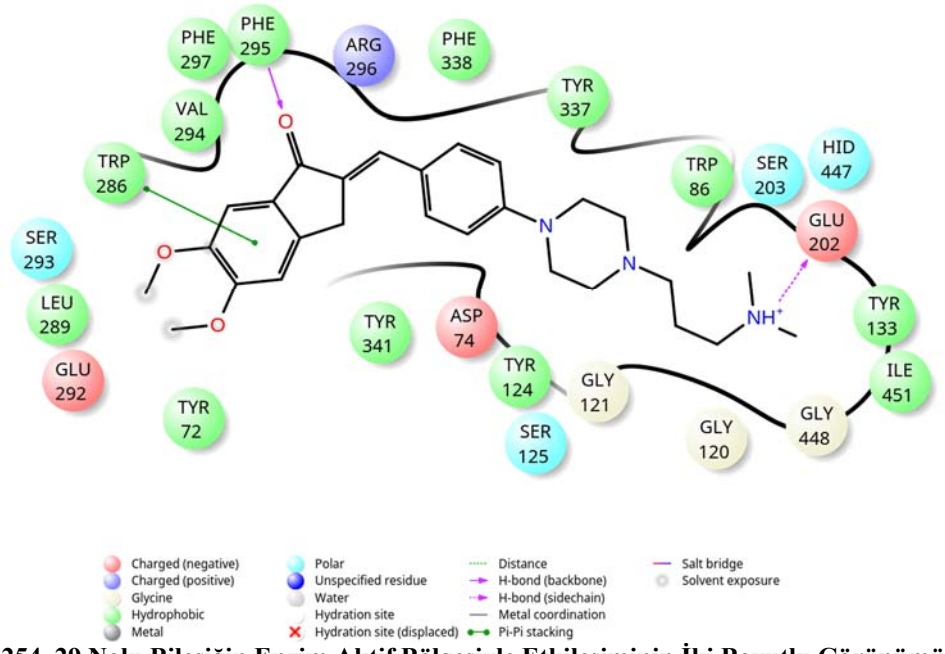
Şekil 251. 28 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi



Şekil 252. 28 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü



Şekil 253. 29 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşimi



Şekil 254. 29 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesiyle Etkileşiminin İki Boyutlu Görünümü

Moleküler modelleme çalışmalarına dahil edilen **24-29** nolu bileşiklerin kimyasal yapısı incelendiğinde indanon ve benzen halkalarının oluşturduğu aromatik bir yapı ile piperazin ve alifatik amino gruplarının oluşturduğu polar bir yapı göze çarpmaktadır. Bu bileşiklerin docking pozlarına bakıldığında aromatik yapının

enzim aktif yöresinin PAS bölgesine bağlanma yaptığı, polar yapı sayesinde de CAS bölgesi ile etkileşim kurulduğu görülmektedir. Donepezil bileşiğiyle aynı konumda, çift bağlanma bölgeleriyle (dual binding side-DBS) etkileşim yaparak enzim aktif bölgesine yerleşmektedir (**Şekil 243-254**).

Donepezil üzerinde yapılmış moleküler modelleme çalışmaları, enzim aktif yöresinin PAS bölgesinde indanon halkası ile Trp286 amino asidinin indol halkası arasında kurulan π-π etkileşiminin bağlanma için önem taşıdığını göstermektedir (Genest ve ark., 2013; Al-Rashid ve ark., 2015; Alipour ve ark., 2012). Modelleme çalışmaları sırasında hem donepezille hem de tez kapsamındaki bileşiklerle yapılan denemelerde Trp286 ile bu etkileşimin görülmesi seçilen metodun ve izlenilen yolun doğru olduğunu işaret etmektedir. **24-26**, **28** ve **29** nolu bileşiklerin docking pozlarında indanon halkası ile Trp286 indolü arasında π-π etkileşimi net bir şekilde görülmektedir (**Şekil 243-248, 251-254**).

Modelleme çalışmaları gerçekleştirilen bileşiklerde indanon halkası 5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi olmak üzere üç farklı sübstitüsyon içermektedir. Metoksideki oksijen, amino asitlerle etkileşime çok açık bir atomdur. Docking pozlarına bakıldığında genel olarak metoksi gruplarının His287, Ser293, Gln291, Leu289 ve Glu292 amino asitleri ile polar bir etkileşim içinde olduğu görülmektedir. Dimetoksi sübstitüe yapılarında etkileşim daha fazla olduğundan **26** ve **29** nolu bileşiklerde enzim aktif bölgesine daha kuvvetli bir bağlanma söz konusudur (**Şekil 247, 248, 253, 254**).

İndanon halkasında bulunan karbonil oksijeni etkileşim açısından çok aktif bir atomdur. Docking pozları incelendiğinde **26** ve **29** nolu bileşiklerde karbonil oksijeni ile Phe295 amino asidinin amino grubu arasında, **28** nolu bileşikte ise Arg296'nın amino grubu arasında H bağı oluşumu enzim aktif bölgesine bağlanmada son derece önem taşımaktadır (**Şekil 247, 248, 251-254**).

Kimyasal yapıda yer alan benzen halkası ile Tyr341 amino asidi arasındaki π-π etkileşimi enzim aktif bölgesine bağlanmada önemli bir faktördür. **24-26**, **28** ve **29** nolu bileşiklerde benzen halkası ile Tyr341 arasında, **27** nolu bileşikte **i**se bu etkileşim Trp286 üzerinde görülmektedir (**Şekil 243-248, 251-254**).

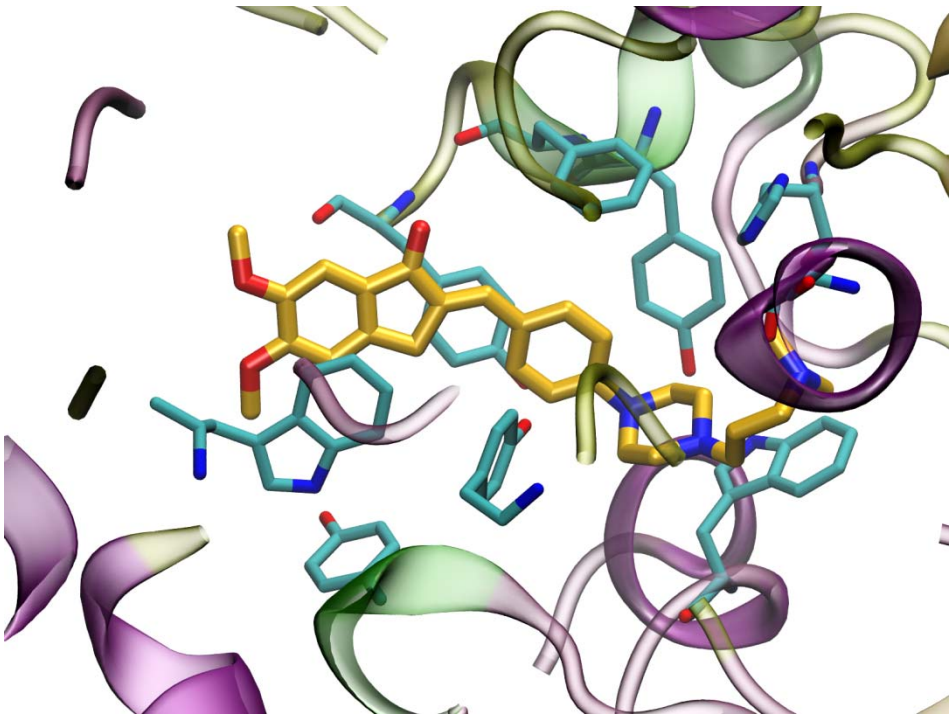
Alifatik amino grubu ve piperazin yapısı CAS bölgesine yerleşme açısısından oldukça önem taşımaktadır. İlgili yörede N atomu ile Trp86 arasında oluşturulan katyon-π etkileşimi aktif bölgeye bağlanmayı sağlamaktadır. Modelleme çalışması yapılan tüm bileşiklerde bu etkileşim görülmektedir. Ayrıca **26**, **28** ve **29** nolu bileşiklerde amino grubu N atomu ile Glu202 amino asidinin karboksil grubu arasında H bağı oluşumu görülmektedir. Piperazin halkası da kavitedeki amino asitlerle van der Waals etkileşimi kurarak yapıya bağlanmayı sağlamaktadır (**Şekil 247, 248, 251-254**).

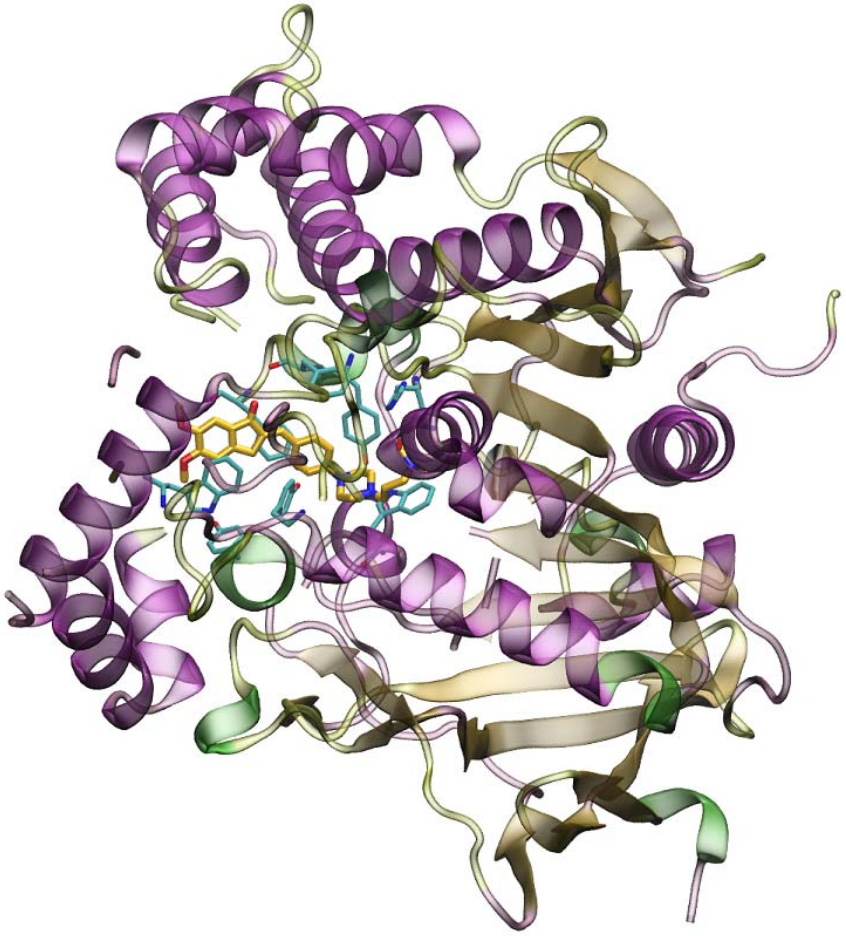
24-26 nolu bileşiklerde piperazin halkası ile terminal N atomu arasında etil grubu yer alırken **27-29** nolu bileşiklerde propil grubu yer almaktadır. Docking pozları incelendiğinde uzayan C zincirinin aktif bölge amino asitleriyle olan van der Waals etkileşimini artırması sebebiyle daha iyi bağlanmayı sağladığı görülmektedir (**Şekil 243-254**).

Moleküler modelleme çalışmaları neticesinde elde edilen tüm veriler dikkate alındığında enzim aktif bölgesi ile olan etkileşimlerdeki farklılıklar ile aktivite sonuçları arasında bir ilişki göze çarpmaktadır. **26** nolu bileşikte söz edilen ortak etkileşimlerin dışında alifatik amino grubunun N atomu ile Glu202 amino asidinin karboksil grubu arasında oluşan H bağı, indanon karbonil oksijeni ve Phe295'in amino grubu arasındaki H bağı oluşumu ve yapıdaki 5,6-dimetoksi grubu sayesinde **24** ve **25** bileşiklerine kıyasla %inhibisyon oranında artış göze çarpmaktadır (**Şekil 247, 248**). **26** nolu bileşiğin IC_{50} değeri 6.382 µM olarak bulunmuştur ve bileşik seri içinde en aktif üçüncü bileşiktir.

28 nolu bileşiğe ait docking pozları incelendiğinde yapıya propil grubunun katılımıyla aktivitede bir artış görülmektedir. Ayrıca indanon halkasındaki karbonil oksijeni ile Arg296 amino asidinin amino grubu arasında, alifatik amino yapısının N atomu ile Glu202'nin karboksil grubu arasında kurulan H bağları ile etkileşim artmakta ve bu durum da enzim aktivitesindeki artışı açıklamaktadır(**Şekil 251, 252**). **28** nolu bileşik 6.056 µM IC_{50} değeri ile sentezi gerçekleştirilen bileşikler arasında en aktif ikinci bileşiktir.

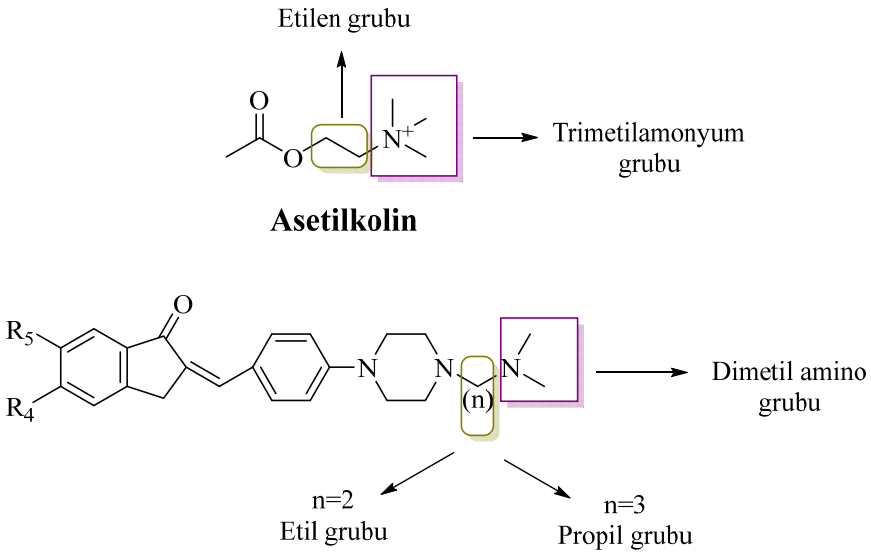
29 nolu bileşiğin moleküler modelleme verileri incelendiğinde yapısal olarak propil grubu taşıması ve 5,6-dimetoksi sübstitüe yapısında olması enzim aktif yöresi ile olan etkileşimi artırmaktadır. Ortak etkileşimler haricinde indanon karbonil oksijeni ile Phe295'in amino grubu arasında kurulan H bağı ve dimetilamino yapısının N atomu ile Glu202 amino asidinin karboksil grubu arasında oluşan H bağı sayesinde çok daha güçlü bir bağlanma ortaya çıkmaktadır. Tüm bu veriler ışığında **29** nolu bileşiğin diğer bileşiklere oranla AChE enzim aktif bölgesi ile maksimum etkileşim içinde olması, 4.895 µM IC_{50} değeri ile serideki en aktif bileşik olma durumunu açıklamaktadır. **Şekil 255**'te **29** nolu bileşiğin enzim aktif bölgesindeki yerleşimi verilmiştir.





Şekil 255. 29 Nolu Bileşiğin Enzim Aktif Bölgesine Yerleşimi

Biyolojik aktivite çalışmalarında en etkili türevler olarak tespit edilen **24-29** nolu bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde, seri içerisindeki diğer bileşiklerden farklı olarak yapılarında dimetilaminoetil veya dimetilaminopropil yan gruplarına sahip oldukları görülmektedir. Yukarıda bahsedilen moleküler modelleme çalışmalarında belirtildiği gibi bu gruplar AChE enzimi aktif yöreleri ile etkileşimde önemli rol oynamaktadır. Bu grupların asetilkolin ile yapıca benzerlikleri dikkat çekicidir (**Şekil 256**). Bu benzerliğin, AChE enzimi ile etkileşimde büyük öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, AChE enziminin metaboliti olan asetilkolin üzerine etkisinin **24-29** nolu bileşikler tarafından engellendiği yani bu bileşiklerin antimetabolit etkiye sahip oldukları öne sürülebilir.



Şekil 256. Asetilkolin ve 24-29 Nolu Bileşiklerin Yapıları

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu yüksek lisans tez çalışması kapsamında, AChE inhibitörü donepezilden hareketle tasarlanan iki farklı seri kapsamında 38 adet orjinal bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları, ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, IR ve kütle spektroskopik yöntemleri ve elemental analiz bulguları ile doğrulanmıştır.

AChE enzim inhibisyon çalışmaları neticesinde referans ilaçlar donepezil ve takrinin yanı sıra test bileşiklerinin aktiviteleri araştırılmıştır. Birinci seri içerisinde yer alan bileşiklerin kayda değer enzim inhibisyonu yapmadığı tespit edilmiştir. İkinci bileşik serisi içerisinde yer alan bileşiklerden ise **26-29** nolu olanların en yüksek AChE enzim inhibisyonu yapan bileşikler olduğu belirlenmiştir. BChE enzimine karşı ise bileşiklerin hiçbiri önemli derecede inhibitör aktivite göstermemiştir. Bu bulgu, tez kapsamındaki bileşiklerin selektif olarak AChE enzimini inhibe ettiğini göstermektedir.

İnhibisyon çalışmalarının yanı sıra seri içerisindeki **26-29** nolu bileşikler için enzim kinetiği çalışmalarıda gerçekleştirilmiştir. İlgili bileşikler için oluşturulan Lineweaver-Burk eğrilerinden bileşiklerin karma tip inhibitör oldukları tespit edilmiştir.

En yüksek inhibitör aktivite gösteren **26-29** nolu bileşiklerin toksisitelerinin belirlenmesi amacıyla ilgili bileşikler sitotoksisite testine tabi tutulmuştur. Bileşikler için tespit edilen sitotoksik etki IC_{50} değerleri ile antikolinesteraz etki IC_{50} değerleri karşılaştırılmış vebileşiklerin belirtilen konsantrasyonlarda toksik olmadıkları tespit edilmiştir. Bu bulgu bileşiklerin antikolinesteraz ajan olma şansını artırmaktadır.

Yapılan moleküler modelleme çalışmaları neticesinde AChE enzim aktif bölgesinin yapısı tanımlanmıştır. Aktivite çalışmaları sonucuna göre docking çalışmaları yapılan **24-29** nolu bileşiklerin aktif yöre ile olan etkileşimleri incelenmiş ve bu etkileşimlerin aktivite ile olan ilişkileri saptanmıştır.

Yapılan aktivite ve moleküler modelleme çalışmaları neticesinde, ileriki çalışmalarda daha yüksek aktivite gösteren bileşiklerin elde edilebilmesi adına benzer kimyasal yapılı yeni bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi ve aktivitelerinin araştırılması hedeflenmektedir.

KAYNAKLAR

Al-Rashid, Z.F., Hsung, R.P., A computational view on the significance of E-ring in binding of (+)-arisugacin A to acetylcholinesterase, Bioorg. Med. Chem., 25, 4848-4853 (2015).

Al-Zaydi, K.M., Al-Shamary, A., Elnagdi, M.H., Studies with heteroaromatic amines. A new route to 2-azolylamino-2-thiazolin-4-ones, J. Chem. Res., 6, 408-411 (2006).

Alamgir, M., Synthesis and reactivity of some activated heterocyclic compounds, Doktora Tezi, The University of New South Wales, Faculty of Science, Sydney, Australia (2007).

Ali, M.A., Ismail, R., Choon, T.S., Kumar, R.S., Osman, H., Arumugam, N., Almansour, A.I., Elumalai, K., Singh, A., AChE inhibitor : A regio- and stereo-selective 1,3-dipolar cycloaddition for the synthesis of novel substituted 5,6-dimethoxyspiro[5.3']-oxindolespiro-[6.3"]-2,3-dihydro-1*H*-inden-1"-one-7-(substituted aryl)-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-c][1,3]thiazole, Bioorg. Med. Chem. Lett., 22, 508-511 (2012).

Alipoura, M., Khoobi, M., Foroumadi, A., Nadri, H., Moradi, A., Sakhteman, A., Ghandi, M., Shafiee, A., Novel coumarin derivatives bearing *N*-benzyl pyridinium moiety: Potent and dual binding site acetylcholinesterase inhibitors, Bioorg. Med. Chem., 20, 7214-7222 (2012).

Altıntop, M.D., Gurkan-Alp, A.S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and biological evaluation of a series of dithiocarbamates as new cholinesterase inhibitors, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 346, 571–576 (2013a).

Altıntop, M.D., Özdemir, A., Kaplancikli, Z.A., Turan-Zitouni, G., Temel, H.E., Akalın-Çiftçi, G., Synthesis and biological evaluation of some pyrazoline derivatives bearing a dithiocarbamate moiety as new cholinesterase inhibitors, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 346, 189-199 (2013b).

Alver, Ö., Parlak, C., Bilge, M., Experimental and theoretical NMR study of 4-(1-pyrrolidinyl)piperidine, Bull. Chem. Soc. Ethiop., 25 (3), 437-442 (2011).

Andreani, A., Cavalli, A., Granaiola, M., Guardigli, M., Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M., Recanatini, M., Roda, A., Synthesis and screening for antiacetylcholinesterase activity of (1-benzyl-4-oxopiperidin 3-ylidene) methylindoles and -pyrroles related to donepezil, J. Med. Chem., 44 (23), 4011-4014 (2001).

Asadipour, A., Alipour, M., Jafari, M., Khoobi, M., Emami, S., Nadri, H., Sakhteman, H., Moradi, A., Sheibani, V., Moghadam, H., Shafiee, A., Foroumadi, A., Novel coumarin-3-carboxamides bearing *N*-benzylpiperidine moiety as potent acetylcholinesterase inhibitors, Eur. J. Med. Chem., 70, 623-630 (2013).

Atanasova, M., Stavrakov, G., Philipova, I., Zheleva, D., Yordanov, N., Doytchinova, I., Galantamine derivatives with indole moiety: Docking, design, synthesis and acetylcholinesterase inhibitory activity, Bioorg. Med. Chem., 23, 5382-5389 (2015).

Bajda, M., Kuder, K.J., Łazewska, D., Kiec-Kononowicz, K., Wieckowska, A., Ignasik, M., Guzior, N., Jonczyk, J., Malawska, B., Dual-acting diether derivatives of piperidine and homopiperidine with histamine H3 receptor antagonistic and anticholinesterase activity, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 345, 591–597 (2012).

Balcı, M., Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, Gökçe Ofset Matbaacılık Ambalaj, Tur. Org. San. Ve Tic. Ltd. Şti., Ankara, 25-206 (2000).

Beckurts, H., Frerichs, G., Arylamides of thiocyanoacetic acid and arylthiohydantoins, Arch. Pharm., 253, 233-265 (1915).

Beeri, R., Le Novere, N., Mervis, R., Huberman, T., Grauer, E., Changeux, J.P., Soreq, H., Enhanced hemicholinium binding and attenuated dendrite branching incognitively impaired acetylcholinesterase-transgenic mice, J. Neurochem., 69, 2441-2451 (1997).

Berman, H.M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat,T.N., Weissig, H., Shindyalov, I.N., Bourne, P.E., The Protein Data Bank Nucleic Acids Research., 28, 235-242 (2000).

Bhargava, P.N., Ram, P., The synthesis of local anaesthetics, Bull. Chem. Soc. Jpn., 38 (3), 339-341 (1965).

Billard, W., Binch, H., Bratzler, K., Chen, L.Y., Crosby, J.G., Duffy, R.A., Dugar, S., Lachowicz, J., McQuade, R., Pushpavanam, P., Ruperto, V.B., Taylor, L.A., Clader, J.W., Diphenylsalfone muscarinic antagonists: Piperidine derivatives with high M2 selectivity and improved potency, Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 2209-2212 (2000).

Bourne, Y., Taylor, P., Bougis, P.E., Marchot, P., A peripheral site-occluding loop in a tetrameric assembly, J. Biol. Chem., 274 (5), 2963-2970 (1999).

Brantley, E., Trapani, V., Alley, M.C., Hose, C.D., Bradshaw, T.D., Stevens, M.F.G., Sausville, E.A., Stinson, S.F., Fluorinated 2-(4-amino-3-methylphenyl) benzothiazoles induce cyp1a1 expression, become metabolized, and bind to macromolecules in sensitive human cancer cells, Drug Metab. Dispos., 32, 392-1401 (2004).

Brufani, M., Filocamo, L., Lappa, S., Maggi, A., New acetylcholinesterase inhibitors, Drugs Of The Future, 22 (4), 397-410 (1997).

Burns A. Dementia - A clinical approach, 2nd Edition - Cummings, J., Benson, F., International Journal of Geriatric Psychiatry, 7-920 (1992).

Carletti, E., Colletier, J.P., Dupeux, F., Trovaslet, M., Masson, P., Nachon, F., Structural evidence that human acetylcholinesterase inhibited by tabun ages through o-dealkylation, J. Med. Chem., 53, 4002-4008 (2010).

Cavalli, A., Bolognesi, M.L., Capsoni, S., Andrisano, V., Bartolini, M., Margotti, E., Cattaneo, A., Recenatani, M., Melchiorre, C., A small molecule targeting the multifactorial nature of Alzheimer's disease, Angew. Chem. Int. Ed.,46, 3689-3692 (2007).

Cheung, J., Rudolph, M.J., Burshteyn, F., Cassidy, M.S., Gary, E.N., Love, J., Matthew, C.F., Height, J.J., Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands, J. Med. Chem., 55, 10282-10286 (2012).

Choi, M.M., Kim, E.A., Hahn, H.G., Nam, K.D., Yang, S.J., Choi, S.Y., Kim, T.U., Cho, S.W., Huh, J.W., Protective effect of benzothiazole derivative KHG21834 on amyloid beta-induced neurotoxicity in PC12 cells and cortical and mesencephalic neurons, Toxicology, 239 (3), 156-166 (2007).

Clark, J.K., Cowley, P., Muir, A.W., Palin, R., Pow, E., Prosser, A.B., Taylor, R., Zhang, M.Q., Quaternary salts of E2020 analogues as acetylcholinesterase inhibitors for the reversal of neuromuscular block, Bioorg. Med. Chem. Lett., 12 (18), 2565-2568 (2002).

Clark, W.M., Tıckner-Eldrıdge, A.M., Huang, G.K., Prıdgen, L.N., Olsen, M.A., Mılls, R.J., Lantos, I., Baıne, N.H.A., Catalytic enantioselective of the endothelin receptor antagonist Sb-209670 and Sb-217242. a base-catalyzed stereospesific formal 1,3-hydrogen transfer of a chiral 3-arilindenol, J. Am. Chem. Soc., 120, 4550-4551 (1998).

Colovic, M.B., Krstic, D., Lazarevic-Pactil, T., Bondzic, A.M., Vasic, V., Acetylcholinesterase inhibitors, Pharmacol. Toxicol. Cur. Neuropharm., 11, 315-335 (2013).

Contreras, J.M., Rival, Y.M., Chayer, S., Bourguignon, J.J., Wermuth, C.G., Aminopyridazines as acetylcholinesterase inhibitors, J. Med. Chem., 42, 730-741 (1999).

Contreras, J.M., Parrot, I., Sippl, W., Rival, Y.M., Wermuth, C.G., Design, synthesis and structure-activity relationships of a series of 3-[2-(1-benzylpiperidin-4-yl)ethylamino]pyridazine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors, J. Med. Chem., 44, 2707-2718 (2001).

Craig, D., Hart, D.J., McCool, K., McIlroy, S.P., Passmore, A.P., Apolipoprotein E e4 allele influences aggressive behaviour in Alzheimer's disease, J. Neurol.Neurosurg. Psychiatry, 75 (9), 1327-1330 (2004).

Crismon, M.L., Tacrine: first drug approved for Alzheimer’s disease, Ann. Pharmacother.,28, 744-751 (1994).

Çakıroğlu G., AChE inhibitörleri olarak bazı piridin türevleri üzerinde sentez ve biyoaktivite çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, Türkiye (2009).

Çelik, D., Benzo[c]fluoenonun bromlu türevlerinin yeni ve etkili yöntemlerle sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya, Türkiye (2012).

Darvesh, S., Grantham, D.L., Hopkins, D.A., Distribution of butyrylcholinesterase in the human amygdala and hippocampal formation, J. Comp. Neurol.,393, 374-390 (1998).

Demir-Özkay, Ü., Bazı benzotiyazol türevi bileşiklerin streptozotosin ile deneysel Alzheimer modeli oluşturulmuş sıçanlara ait öğrenme ve bellek parametreleri üzerine etkileri, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2009).

Demir-Özkay, Ü., Can, Ö.D., Özkay, Y., Öztürk, Y., Effect of benzothiazole/ piperazine derivatives on intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive deficits, Pharmacol. Rep., 64, 834-847 (2012).

De Silva, H.A., Gunatilake, S.B., Smith, A.D., Prevalence of dementia in a semiurban population in Sri Lanka: Report from a regional survey, Int. J. Geriatr.

Psychiatry., 18 (8), 711-715 (2003).

Dickson, D.W., Neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease: a perspective from longitudinal clinicopathological studies, Neurobio. Aging, 18, 21-26 (1997).

Doll, R., Peto, R., Boreham, J., Sutherland, I., Smoking and dementia in male British doctors: Prospective study, BMJ, 320(7242), 1097-1102 (2000).

Duan, Y., Lıu, J., Wang, J., Progress in the studies of indanones, Chin. J. Org. Chem., 30, 988-986 (2010).

Dvira, H., Silman, I., Harel, M., Rosenberry, T.L., Sussman, J.L., Acetylcholinesterase: From 3D structure to function, Chem. Biol. Interact., 187, 10-22 (2010).

Efange, S.M.N., Michelson, R.H., Knusel, B., Hefti, F., Boudreau, R.J., Thomas, J.R., Tennison, J.R., Synthesis and biological evaluation of radioiodinated *N*-2-(4-piperidyl)ethyl benzamides, Nucl. Med. Biol., 20 (4), 527-538 (1993).

Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Feather-Stone, R.M., A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, Biochem. Pharmacol., 7, 88-95 (1961).

Enz, A., Amstutz, R., Boddeke, H., Gmelin, G., Malanowski, J., Brain selective inhibition acetylcholinesterase: A novel approach to therapy for Alzheimer's disease, Prog. Brain Res.,98, 431-438 (1993).

Erdik, E., Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler, Fersa Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti., Ankara, 183-402 (1993).

Fernandez, R., Successful of donepezil fort he treatment of dementia with Lewy bodies, Ann. Pharmacother., 35, 202-205 (2001).

Ganguli, M., Dodge, H.H., Chen, P., Belle, S., Dekosky, S.T., Ten year incidence of dementia in a rural elderly US community population: The movies project, Neurology, 54(5),1109-1116 (2000).

Geerts, H., Nuydens, R., De Jong, M., Cornelissen, F., Nuyens, R., Wouters, L.**,** Sabeluzole stabilizes the neuronal cytoskeleton**,** Neurobiol. Aging, 17 (4), 573-581 (1996).

Genest, D., Rochais, C., Lecoutey, C., Jana Sopkova-de Oliveira, S., Ballandonne, C., Butt-Gueulle, S., Legay, R., Since, M., Dallemagne, P., Design, Synthesis and biological evaluation of novel indano- and thiaindano-pyrazoles with potential interest for Alzheimer's disease, Med. Chem. Commun., 4, 925-931 (2013).

Gevorgyan, V., Quan, L.G., Yamamoto, Y., Synthesis of indenois and indanones via catalytic cyclic vinylpalladation of aromatic aldehydes, Tetrahedron Lett., 40, 4089-4092 (1999).

Gilman, S., Alzheimers disease, Perspect. Biol. Med., 40 (2), 230-245 (1997).

Girisha, H.R., Sharath Chandra, J.N.N., Boppana, S., Malviya, M., Sadashiva, C.T., Rangappa, K.S., Active site directed docking studies: Synthesis and pharmacological evaluation of cis-2,6-dimethyl piperidine sulfonamides as inhibitors of acetylcholinesterase, Eur. J. Med. Chem., 44, 4057-4062 (2009).

Gundogdu-Karaburun, N., Synthesis and biological activity of thiazole dithiocarbamate derivatives, Lett. Drug Des. Discov., 11 (6), 814-823 (2014).

Gupta, R.R., Kumar, M., Gupta, V., Heterocyclic Chemistry II Five-membered Heterocycles, Springer, Berlin, 421-422 (1999).

Hamulakovaa, S., Imricha, J., Janoveca, L., Kristiana, P., Danihela, I., Holasb, O., Pohankac, M., Böhmd, S., Kozurkovaa, M., Kucac, K., Novel tacrine/acridine anticholinesterase inhibitors with piperazineand thiourea linkers, Int. J.Bio. Macro. 70, 435–439 (2014).

Harel, M., Schalk, I., Ehret-Sabatier, L., Quaternery ligang binding to aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 9031-9035 (1993).

Hasbun, J.A., Barker, K.K., Mertes, M.P., Trimethylammonium phenyl ketones. actions on the cholinergic receptor and acetylcholinesterase, J. Med. Chem., 16 (7), 847 (1973).

Heidelberger, M., Jacobs, W.A., Certain amino-and acylaminophenol ethers, J. Am. Chem. Soc., 41, 1450-1472 (1919).

Heiser, V., Engemann, S., Bröcker, W., Dunkel, I., Boeddrich, A., Waelter, S., Nordhoff, E., Lurz, R., Schugardt, N., Rautenberg, S., Herhaus, C., Barnickel, G., Böttcher, H., Lehrach, H., Wanker, E.E., Identification of benzothiazoles as potential polyglutamine aggregation inhibitors of Huntington's disease by using an automated filter retardation assay, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99 (Suppl 4), 16400-16406 (2002).

Hofmann, A.W., Zur kenntniss des amidophenylmercaptans oder sulfhydranilins, Ber., 13, 1223-1238 (1880).

Huang, W., Yang G., Microwave-assisted, one-pot syntheses and fungicidal activity of polyfluorinated 2-benzylthiobenzothiazoles, Bioorg. Med. Chem., 14 (24), 8280-8285 (2006).

Huang, Y.S., Lıu, J.Q., Zhang, L.J., Lu, H.L., Synthesis of 1-indanones from benzoic acide, Ind. Eng. Chem. Res., 51, 1105-1109 (2012).

Jacobs, W.A., Heidelberger, M., The quaternary salts of hexamethylenetetramine. III. Monohalogenacylated aromatic amines and their hexamethylenetetraminium (hexamethylenetetrammonium) salts, J. Biol. Chem., 21, 103-143 (1915).

Jiang, X., Ao, L., Zhou, C., Yang, L., Zang, Q., Li, H., Sun, L., Wu, X., Bai, H., Zhao, Y., Design, synthesis and biological evaluation of new territrem B analogues, Chem. Biodivers., 2, 557-567 (2005).

Jin-Ping, Q., Chang-Sheng, G., Chen-Wei, W., Jin-Fang, G., Dou-Dou, N., Jian, P., Jiang-Ning, Z., Novel indanone derivatives as potential imaging probes for β-amyloid plaques in the brain, Chem. Bio. Chem., 13, 1652 – 1662 (2012).

Julius, V., Braun, V., Rudolph, W., Steric hindrance, Beric. Deutsc. Chem. Gesel. [Abteilung] B: Abhand., 64, 2465-2473 (1931).

Kamal, A., Khan, M.N.A., Reddy, K.S., Srikanth, Y.V.V., Srđdhar, B., Synthesis, structural characterization and biological evaluation of novel (1,2,4)-triazolo (1,5-B) (1,2,4)- benzothiadiazine-benzothiazole conjugates as potential anticancer agents, Chem. Bio. Drug Des., 71, 78-86 (2008).

Kawas, C.H., Epidemiology of Alzheimer's disease: Dementia Update, American Academy of Neurology 49th Annual Meeting April 12-19, Boston, American Academy of Neurology Press.,USA, 23-28 (1997).

Kivilpelto, M., Helkala, E. L., Laakso, M. P., Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: Longitudinal, Population Based Study, BMJ.,322(7300), 1447-1451 (2001).

Kwon, Y.E., Park, J.Y., No, K.T., Shin, J.H., Lee, S.K., Eun,, J.S., Yang, J.H., Shin, T.Y., Kim,, D.K., Chae, B.S., Leem, J.Y., Kim, K.H., Synthesis, in vitro assay, and molecular modeling of new piperidine derivatives having dual inhibitory potency against acetylcholinesterase and Ab1–42 aggregation for Alzheimer's disease therapeutics, Bioorg. Med. Chem., 15, 6596-6607 (2007).

Küçükgüzel, Ş.G., Rollas, S., Synthesis, characterization of novel coupling products and 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-ones as potential antimycobacterial agents, Farmaco, 57, 583-587 (2002).

Lawrence, N.J., Armitage, E.S.M., Greedy, B., Cook, D., Ducki, S., McGown, A.T., The synthesis of indanones related to combretastatin A-4 via microwaveassisted Nazarov cyclization of chalcones. Tetrahedron Lett., 47, 1637-1640 (2006).

Lehr, U., Yaşlanmanın Psikolojisi, Yaşlanmanın Psikolojisi, İstanbul Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, 47 (1994).

LeVine, H., Quantification of β-sheet amyloid fibril structures with thioflavin T, Methods Enzymol., 309, 274-284 (1999).

Liu, X., Go, M., Antiproliferative activity of chalcones with basic functionalities, Bioorg. Med. Chem., 15 (22), 7021-7034 (2007).

Lleó, A., Greenberg, S.M., Growdon, J.H., Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease, Annu. Rev. Med., 57, 513-533 (2006).

Lucier, G.W., McDaniel, O.S., Matthews, H.B., Microsomal rat liver UDP glucuronyltransferase: Effects of piperonyl butoxide and other factors on enzyme activity, Archiv. Biochem. Biophysics, 145 (2), 520–530 (1971).

Maelicke, A., Pharmacokinetic rationale for switching from donepezil to galantamine, Clin. Ther., 23, 8-12 (2001).

Malgouris, C., Bardot, F., Daniel, M., Pellis, F., Rataud, J., Uzan, A., Blanchard, J.C., Laduron, P.M., Riluzole, a novel antiglutamate, prevents memory loss and

hippocampal neuronal damage in ischemic gerbils, J. Neurosci., 9 (11), 3720-3727 (1989).

Martinez, A., Fernandez, E., Castro, A., Conde, S., Rodriguez-Franco, I., Banos, J.E., Badia, A., *N*-Benzylpiperidine derivatives of 1,2,4-thiadiazolidinone as new acetylcholinesterase inhibitors, Eur. J. Med. Chem., 35, 913-922 (2000).

Meena, P., Nemaysh, V., Khatri, M., Manral, A., Luthra, P.M., Tiwari, M., Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of novel piperidine and piperazine derivatives as multi-targeted agents to treat Alzheimer's disease, Bioorg. Med. Chem., 23, 1135–1148 (2015).

Meng, F.C., Mao, F., Shan, W.J., Qin, F., Huang, L., Li, X.S., Design, synthesis, and evaluation of indanone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors and metal-chelating agents, Bioorg. Med. Chem. Lett., 22, 4462-4466 (2012).

Mesulam, M., Davranışsal ve kognitif nörolojinin ilkeleri, Çeviri Editörü I. Hakan Gürvit, Oxford University, Press., Inc. Yelkovan Yayıncılık (2004).

Mesulam, M.M., Geula, C., Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia, Ann. Neurol., 36, 722-727 (1994).

Misson, J., Kendall, M.J., Therapeutic advances: Donapezil for the treatment of Alzheimer's disease, J. Clin. Pharm. Ther.,22, 251-255 (1997).

Modh, R., Kumar, S.P., Jasrai, Y.T., Chikhalia, K.H., Design, synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of coumarin–piperazine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 346, 793-804 (2013).

Mohsen, U.A., Kaplancıklı, Z.A., Özkay, Y., Yurttaş, L., Synthesis and evaluation of anti-acetylcholinesterase activity of some benzothiazole based new piperazinedithiocarbamate derivatives, Drug Res., 65 (04), 176-183 (2015).

Mortimer, C.G., Wells, G., Crochard, J.P., Stone, E.L., Bradshaw, T.D., Stevens, M.F.G., Westwell, A.D., Antitumor benzothiazoles, 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (GW 610, NSC 721648), a simple fluorinated 2-arylbenzothiazole, shows potent and selective inhibitory activity against lung, colon, and breast cancer cell lines, J. Med. Chem., 49 (1), 179-185 (2006).

Mustazza, C., Borioni, A., Del Giudice, M.R., Gatta, F., Ferretti, R., Meneguz, A., Volpe, M.T., Lorenzini, P., Synthesis and cholinesterase activity of phenylcarbamates related to rivastigmine, a therapeutic agent for Alzheimer's disease, Eur. J. Med. Chem., 37, 91–109 (2002).

Murray, A., Raskind, M.D., Elaine, R., Peskind, M.D., Alzheimer's disease and related disorders, Med. Clin. North Am., 85 (3), 803-817 (2001).

Nagel, A. A., Liston, D.R., Jung, S., Mahar, M., Vincent, L.A., Chapin, D., Chen, Y.L., Hubbard, S., Ives, J.L., Jones, S.B., Nielsen, J.A., Ramirez, A., Shalaby, I.A., Villalobos, A., White, W.F., Design and synthesis of 1-heteroaryl-3-(1-benzyl-4-piperidinyl)propan-1-one derivatives as potent, selective acetylcholinesterase inhibitors, J. Med. Chem., 38 (7), 1084-1089 (1995).

Öztürk, Ş., 2-Alkoksi-4-aril-5*H*-inden[1,2-b]piridin-3-karbonitril türevlerinin K_2CO_3 katalizli sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Tokat, Türkiye (2012).

Palin, R., Clark, J.K., Cowley, P., Muir, A.W., Pow, E., Prosser, A.B. Taylora, R., Zhanga, M., Novel piperidinium and pyridinium agents as water-soluble acetylcholinesterase inhibitors for the reversal of neuromuscular blockade, Bioorg. Med. Chem. Lett., 12, 2569-2572 (2002).

Patel, R.B., Chikhalia, K.H., Synthesis of heterocyclic and non-heterocyclic entities as antibacterial and anti-HIV agents, Indian J. Chem. Sec. B: Org. Chem. Inc. Med. Chem., 45 (8), 1871-1879 (2006).

Pelindağ, Ö., Benzoksazol ve benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, Türkiye (2011).

Poirier, J., Davignon, J., Bouthillier, D., Kogan, S., Bertrand, P., Gauthier, S., Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease, The Lancet, 342, 697-699 (1993).

Pudlo, M., Luzet, V., Ismaïli, L., Tomassoli, I., Iutzeler, A., Refouvelet, B., Quinolone–benzylpiperidine derivatives as novel acetylcholinesterase inhibitor and antioxidant hybrids for Alzheimer disease, Bioorg. Med. Chem., 22, 2496-2507 (2014).

Rampa, A., Mancini, F., De Simone, A., Falchi, F., Belluti, F., Concetta Di Martino, R.M., Gobbi, S., Andrisano, V., Tarozzi, A., Bartolini, M., Cavalli, A., Bisi, A., From AChE to BACE1 inhibitors: The role of the amine on the indanone scaffold, Bioorg. Med. Chem. Lett., 25, 2804–2808 (2015).

Rasburn, J.W., Stewart, F.H.C., Action of tin and hydrochloric acid on p-dialkylaminobenzaldehydes. II. Preparation of anthracenes, J. Chem. Soc., 2237-2239 (1957).

Reddy, K.V.S.R.K., Babu, J.M., Kumar, P.A., Chandrashekar, E.R.R., Mathad, V.T., Eswaraiah, S., Satyanarayana Reddy, M., Vyas, K., Identification and characterization of potential impurities of donepezil, J. Pharm. Biomed. Anal., 35, 1047-1058 (2004).

Rodrıiguez-Franco, M.I., , Fernandez-Bachiller, M.I., , Perez, C., Castro, A., Martınez, A., Design and synthesis of *N*-benzylpiperidine–purine derivatives as new dual inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase, Bioorg. Med. Chem., 13, 6795-6802 (2005).

Rogers, S.L., Farlow, M.R., Doody, R.S., Mohs, R., Friedhoff, L.T., A 24-week, doubleblind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease.Donepezil Study Group, Neurology, 50, 136-145 (1998).

Sadashiva, C.T., Narendra Sharath Chandra, J.N., Ponnappa, K.C., Veerabasappa Gowdab, T., Rangappaa, K.S., Synthesis and efficacy of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine derivatives for acetylcholinesterase inhibition, as a stimulant of central cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease, Bioorg. Med. Chem. Lett., 16, 3932–3936 (2006).

Saito, A., Umakoshi, M., Yagyu, N., Hanzawa, Y., Novel one-pot approach to synthesis of indanones through Sb(V)-catalyzed reaction of phenylalkynes with aldehydes, Org. Lett., 10, 1783-1785 (2008).

Samadi, A., Estrada, M., Pérez, C., Rodríguez-Franco, M.I., Iriepa, I., Moraleda, I., Chioua, M., Marco-Contelles, J., Pyridonepezils, new dual AChE inhibitors as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease: Synthesis, biological assessment, and molecular modeling, Eur. J. Med. Chem., 57, 296-301 (2012).

Schneider, R.W., Effects of nonpathogenic strains of fusarium oxysporum on celery root infection by F. oxysporum f. sp. apii and a novel use of the Limeweaver-Burk double reciprocal plot tecnique, Eco. Epidem., 74 (6), 646-653 (1984).

Senaıar, R.S., Teske, J.A., Young, D.D., Deıters, A., Synthesis of indanones via solid-supported [2 + 2+2] cyclotrimerization, J. Org. Chem., 72, 7801-7804 (2007).

Schofield, M., The dimorphism of 2-chloroaceto-p-toluidide, J. Chem. Soc., 2903 (1927).

Shah, V.H., Chauhan, N.A., Parikh, A.R., Studies on acetamide derivatives. Part-II. Preparation, antimicrobial and anthelmintic activity of *N*-arylamino acetylbenzimidazole/sulfadiazine or sulfamethazine and *N*-arylbenzimidazol-1-yl/sulfadiazin-4-yl or sulfamethazin-4-yl/acetamides, J. Indian Chem. Soc., 64 (11), 678-681 (1987).

Shao, D., Zou, C., Luo, C., Tang, X., Li, Y., Synthesis and evaluation of tacrine–E2020 hybrids as acetylcholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease, Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 4639-4642 (2004).

Shen, Y., Sheng, R., Zhang, J., He, Q., Yang, B., Hua, Y., 2-Phenoxy-indan-1-one derivatives as acetylcholinesterase inhibitors: A study on the importance of modifications at the side chain on the activity, Bioorg. Med. Chem., 16, 7646–7653 (2008).

Sheng, R., Lin, X., Li, J., Jiang, Y., Shangc, Z., Hu, Y., Design, synthesis, and evaluation of 2-phenoxy-indan-1-one derivatives as acetylcholinesterase inhibitors, Bioorg. Med. Chem. Lett., 15, 3834–3837 (2005).

Sirvio, J., Strategies that support declining cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease patients, Gerontology, 45 (1), 3-14 (1999).

Sugimoto, H., Tsuchiya, Y., Sugumi, H., Higurashi, K., Karibe, N., Iimura, Y., Sasaki, A., Kawakami, Y., Nakamura, T., Araki, S., Yamanishi, Y., Yamatsu, K., Novel piperidine derivatives. Synthesis and anti-acetylcholinesterase activity of 1-benzyl-4-[2-(*N*-benzoylamino) ethyl]piperidine derivatives, J. Med. Chem., 33 (7), 1880-1887 (1990).

Sugimoto, H., limura, Y., Yamanishi, Y., Yamatsu, K., Synthesis and anti-acetylcholinesterase activity of l-benzyl-4-[(5,6_dimethoxy-1-indanon9-yl)methyl]piperidine hydrochloride (E2020) and related compounds, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2 (8), 871- 876 (1992).

Sugimoto, H., Ogura, H., Arai, Y., Limura, Y., Yamanishi, Y., Research and development of donapezil hydrochloride, A new type of acetylcholinesterase

inhibitor: new drug and recent technique review, Jpn. J. Pharmacol., 89, 7-20 (2002).

Suh, Y., Checler, F., Amiloid precursor protein, presenilis, and synuclein: Molecular pathogenesis and pharmacological applications in Alzheimer's disease, Pharmacol. Rev.,54, 469-525 (2002).

Sugumaran, M., Kumar, M., Synthesis and biological activity of novel 2, 5-disubstituted benzimidazole derivatives, Int. J. Pharm. Sci. Drug Res., 4(1), 80-83 (2012).

Takahashi, T., Okada, J., Yamamoto, Y., Syntheses of heterocyclic compounds of nitrogen. CV. Benzothiazole derivatives, Yakugaku Zasshi, 77, 645-649 (1957).

Tosun, E., Büt-2-endoik asit bis-(benzil-fenil-amit) türevi bileşiklerin sentezi, AChE ve butilkolinesteraz enzimlerine karşı aktivitelerinin araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, Türkiye (2014).

Uzgören Baran, A., Comparative study of microwave-assisted and conventional synthesis of ibuprofen-based acyl hydrazone derivatives, Turk. J. Chem., 37, 927-935 (2013).

Van Dujin, C.M., Stijnen, T., Hofman, A., Risk factors for Alzheimer's disease: Overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case- control studies, Int. J. Epidemol.,20, 4-12 (1991).

Vernin, G., Chemistry of heterocyclic compounds in flavours and aromas, John Wiley& Sons, Chichester, 241 (1982).

Vidaluc, J.L., Calmel, F., Bigg, D.C.H., Carilla, E., Briley, M., Flexible 1-[(2-aminoethoxy)alkyl]-3-ar(o)yl(thio)ureas as novel acetylcholinesterase inhibitors. Synthesis and biochemical evaluation, J. Med. Chem., 38 (15), 2969-2973 (1995).

Villalobos, A., Butler, T.W., Chapin, D.S., Chen, Y.L., DeMattos, S.B., Ives, J.L., Jones, S.B., Liston, D.R., Nagel, A.A., Nason, D.M., Nielsen, J.A., Ramirez, A.D., Shalaby, I.A., White, W.F., 5,7-Dihydro-3-[2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]ethyl]-6*H*-pyrrolo[3,2-f]1,2-benzisoxazol-6-one: A potent and centrally-selective inhibitor of acetylcholinesterase with an improved margin of safety, J. Med. Chem., 38 (15), 2802-2808 (1995).

Wang, L., Esteban, G., Ojima, M., Bautista-Aguilera, O.M., Inokuchi, T., Moraleda, I., Iriepa, I., Samadi, A., Youdim, M.B.H., Romero, A., Soriano, E., Herrero, R., Fernández, A.P., Martínez-Murillo, R., Marco-Contelles, J., Unzeta, M., Donepezil+propargylamine+8-hydroxyquinoline hybrids as new multifunctional metal-chelators, ChE and MAO inhibitors for the potential treatment of Alzheimer's disease, Eur. J. Med. Chem., 80, 543-561 (2014).

Wieckowska, A., Bajda, M., Guzior, N., Malawska, B., Novel alkyl- and arylcarbamate derivatives with *N*-benzylpiperidine and *N*-benzylpiperazine moieties as cholinesterases inhibitors, Eur. J. Med. Chem., 45, 5602-5611 (2010).

Wilkinson, D., Murray, J., Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease, Int. J. Geriatr. Psychiatry.,16, 852-857 (2001).

Wu, M.Y., Esteban, G., Brogi, S., Shionoya, M., Wang, L., Campiani, G., Unzeta, M., Inokuchi, T., Butini, S., Marco-Contelles, J., Donepezil-like multifunctional agents: design, synthesis, molecular modeling and biological evaluation, Eur. J. Med. Chem.,1-16 (2015).

Xiang, Z., Xiao-Bing, W., Tao, W., Ling-Yi, K., Design, synthesis, and acetylcholinesterase inhibitory activity of novel coumarin analogues, Bioorg. Med. Chem., 16, 8011–8021 (2008).

Yaari, R., Corey-Bloom, J., Alzheimer's disease, Semin. Neurol., 27(1), 32-41 (2007).

Yılmaz, A., Turan, E., Alzheimer hastalarına bakım verenlerde tükenmişlik, tükenmişliğe neden olan faktörler ve başetme yolları, Turkiye Klinikleri J. Med. Sci., 27, 445-454 (2007).

Yu, L., Cao, R., Yi, W., Yan, Q., Chen, Z., Ma, L., Song, H., Design, synthesis and evaluation of difunctionalized 4-hydroxybenzaldehyde derivatives as novel cholinesterase inhibitors, Chem. Pharm. Bull., 58 (9), 1216-1220 (2010).

Yurttaş, L., Kaplancıklı, Z.A., Özkay, Y., Design, synthesis and evaluation of new thiazole-piperazines as acetylcholinesterase inhibitors, J. Enz. Inh. Med. Chem., 28 (5), 1040–1047 (2013).

Zeng, F., Jiang, H., Zhai, Y., Zhang, H., Chen, K., Ji, R., Synthesis and acetylcholinesterase inhibitory activity of huperzine A-E2020 combined compound, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9 (23), 3279-3284 (1999).

Zincir, M., Kuzu, N., Beser, N.G., Ergin, A., Catak, B., Sahiner, T., Cost of Alzheimer's disease in a developing country setting, Int. J. Geriatr. Psychiatry., 20

(7), 616-622 (2005).

Zurek, E., Szymański, P., Mikiciuk-Olasik, E., Synthesis and biological activity of new donepezil-hydrazinonicotinamide hybrids, Drug Res., 63, 137–144 (2013).